

Université de Montréal

**Modulation de la douleur par la contrestimulation
nociceptive hétérotopique et l'attention sélective chez des
patients atteints de lombalgie chronique non spécifique**

par Alexandra Ladouceur

Sciences biomédicales
Faculté de médecine

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (Ph.D.)
en sciences biomédicales

Mars 2018

© Alexandra Ladouceur, 2018

Résumé

La douleur est une expérience subjective qui peut être modulée par des mécanismes neurophysiologiques régulateurs et des facteurs psychologiques. La douleur est un système d'alarme ayant un rôle de protection, mais elle peut parfois persister au-delà du temps requis pour la guérison tissulaire et devenir chronique. Parmi les syndromes douloureux chroniques, la lombalgie chronique non spécifique est une condition très prévalente et incapacitante. Afin de mieux comprendre la physiopathologie de la chronicisation, il s'avère crucial d'évaluer l'intégrité des mécanismes de modulation endogènes de la douleur. Ces derniers peuvent être évalués de manière expérimentale par un paradigme de contrestimulation nociceptive (inhibition d'une douleur par une autre douleur).

En premier lieu, nous avons mis au point un protocole expérimental permettant d'évaluer la contribution de l'attention à l'analgésie induite par la contrestimulation nociceptive. Tout d'abord, les participants volontaires sains recevaient une série de stimulations électriques douloureuses appliquées sur le trajet du nerf sural à une intensité ajustée afin d'évoquer le réflexe nociceptif de flexion (RIII). La douleur était modulée dans un premier temps par une stimulation froide non douloureuse sur le bras (contrestimulation non nociceptive) et dans un deuxième temps par l'application d'un coussin de gel congelé provoquant une douleur sur l'avant-bras (contrestimulation nociceptive). La direction de l'attention était manipulée au cours de deux sessions. Tel qu'attendu, la douleur induite par les stimulations électriques a été inhibée par la contrestimulation nociceptive, par rapport au niveau de base ($p < 0,01$). De plus, l'effet hypoalgésique de la contrestimulation nociceptive était plus important que celui de la contrestimulation non nociceptive ($p < 0,01$). Également, cette inhibition était plus importante lorsque l'attention était dirigée vers la contrestimulation que vers la stimulation électrique ($p = 0,02$). Concernant l'inhibition de la transmission spinale nociceptive, le RIII a été significativement inhibé par la contrestimulation par rapport au niveau de base ($p < 0,01$) et l'effet s'est avéré plus important pour la contrestimulation nociceptive que pour la contrestimulation non nociceptive ($p = 0,03$). Toutefois, cet effet n'a pas été modulé par la direction de l'attention ($p = 0,35$). Les résultats de cette étude indiquent que l'attention sélective et la contrestimulation nociceptive produisent une inhibition additive

de la douleur. Cette inhibition additive n'ayant pas été observée pour le RIII, cela suggère l'implication d'un mécanisme cérébral indépendant de la transmission spinale nociceptive.

En deuxième lieu, nous nous sommes intéressés aux patients atteints de lombalgie chronique non spécifique, dont la physiopathologie n'est pas bien définie. Dans cette étude, nous avons utilisé le paradigme décrit ci-haut en ajoutant une session contrôle, durant laquelle les participants ne recevaient que des stimulations électriques sans aucune contrestimulation. Cela a permis de mesurer et contrôler les effets temporels non spécifiques. En plus de mesurer la douleur et le RIII, les potentiels évoqués par la stimulation électrique ont été enregistrés afin de mesurer la modulation de l'activité cérébrale. L'inhibition de la douleur par la contrestimulation ou l'attention sélective n'était pas significativement différente entre les patients lombalgiques et les contrôles ($p = 0,99$). Cependant, pour les deux groupes combinés, la contrestimulation nociceptive a produit une inhibition marginale de la douleur ($p = 0,06$) ainsi qu'une inhibition significative des composantes N100 et N150 des potentiels évoqués ($p < 0,001$). Quant à l'attention sélective, elle a induit une hypoalgésie ($p < 0,01$) et a inhibé la composante N100 ($p < 0,001$). Les résultats de cette étude suggèrent que la lombalgie chronique non spécifique ne repose pas sur un déficit des mécanismes d'inhibition de la douleur évalués dans cette étude.

Mots-clés : douleur, contrestimulation, attention, modulation descendante, réflexe nociceptif de flexion, lombalgie, potentiels évoqués

Abstract

Pain is a subjective experience that can be modulated by regulatory neurophysiological mechanisms and psychological factors. It has alarming and protective functions, but it sometimes persist beyond the time required for tissue healing and becomes chronic. Among chronic pain syndromes, chronic non-specific low back pain is a very prevalent and incapacitating condition. In order to better understand the pathophysiology of chronic non-specific low back pain, it is crucial to evaluate the integrity of endogenous pain modulation mechanisms. The latter can be evaluated experimentally by a nociceptive counterstimulation paradigm (pain-inhibit-pain phenomenon).

First, we developed an experimental protocol to assess the contribution of attention to hypoalgesia induced by nociceptive counter-stimulation. Healthy volunteer participants received a series of painful transcutaneous electrical stimulations applied over the sural nerve at an individually-adjusted intensity to evoke the nociceptive flexion reflex (RIII) and moderate pain. Pain was modulated by a cold non-painful stimulation applied on the arm (non-nociceptive counterstimulation) and by a frozen gel pack causing pain on the forearm (nociceptive counterstimulation). The direction of attention was manipulated across two sessions. As expected, pain induced by electrical stimulations was inhibited by nociceptive counterstimulation relative to baseline ($p < 0.01$). In addition, the hypoalgesic effect of nociceptive counterstimulation was greater than that of non-nociceptive counterstimulation ($p < 0.01$). Moreover, this inhibition was greater when attention was directed towards counterstimulation than towards electrical stimulation ($p = 0.02$). As for inhibition of spinal nociceptive transmission, the RIII was significantly inhibited by counterstimulation relative to baseline ($p < 0.01$) and the effect was significantly greater for nociceptive than for non-nociceptive counterstimulation ($p = 0.03$). However, this effect was not modulated by the direction of attention ($p = 0.35$). The results of this study indicate that selective attention and nociceptive counterstimulation produce additive inhibition of pain. This additive effect was not observed for the RIII, which suggests the implication of a cerebral mechanism independent of spinal nociceptive transmission.

Secondly, we investigated pain modulation mechanisms in patients with chronic non-specific low back pain, which pathophysiology is not well defined. In this study, we used the experimental paradigm described above to which we added a control session. During this session, participants received electrical stimulation only, without counterstimulation. This allowed measuring and controlling for non-specific temporal effects. In addition to measuring pain and RIII, evoked potentials were recorded in order to measure the modulation of pain-related brain activity. The inhibition of pain by counterstimulation or by selective attention was not significantly different between patients and controls ($p = 0.99$). However, for both groups combined, nociceptive counterstimulation produced a marginal inhibition of pain ($p = 0.06$) as well as significant inhibition of the N100 and N150 components of the evoked potentials ($p < 0.001$). Also, selective attention induced significant hypoalgesia ($p < 0.01$) and significantly inhibited the N100 component ($p < 0.001$). The results of this study suggest that nonspecific chronic low back pain does not rely on a deficit of the pain inhibition mechanisms assessed in this study.

Keywords: pain, heterotopic noxious counterstimulation, attention, descending modulation, RIII-reflex, somatosensory evoked-potentials

Table des matières

Résumé.....	ii
Abstract	iv
Liste des tableaux.....	x
Liste des figures	xi
Liste des sigles	xii
Remerciements.....	xiv
Introduction.....	1
La douleur – Définition.....	1
La perception et la modulation de la douleur	2
Les voies ascendantes de la douleur	2
La complexité de la douleur	6
La modulation descendante de la douleur	8
La contrestimulation nociceptive hétérotopique (HNCS)	9
Mécanismes du HNCS chez l’animal.....	10
Mécanismes du HNCS chez l’humain.....	11
L’attention - Définition.....	14
Interaction entre la douleur et l’attention.....	15
L’attention sélective et la douleur.....	15
Rôle du biais attentionnel dans le développement de la douleur chronique.....	16
Modulation de la douleur par l’attention	17
Dysfonction des mécanismes de modulation de la douleur dans la douleur chronique	19
Lombalgie chronique non spécifique.....	21
Considérations méthodologiques.....	22
Le réflexe nociceptif de flexion.....	22
Potentiels évoqués	24
Paradigme expérimental	25
Présentation des études de la thèse	26

Article 1. Top-down attentional modulation of analgesia induced by heterotopic noxious counter-stimulation	27
Abstract.....	28
Introduction.....	29
Methods	30
Ethics approval	30
Study participants	31
Experimental design	31
Painful electrical stimulation (test stimulus)	31
Heterotopic noxious counter-stimulation (HNCS)	32
Heterotopic innocuous counter-stimulation (HICS).....	32
Pain rating.....	33
RIII-reflex measure and analyses	33
Experimental paradigm.....	33
Statistical analyses	34
Results.....	36
Pain modulation.....	36
RIII-reflex modulation.....	37
Post-conditioning effects of attention and HNCS on pain responses	37
Correlation between pain and RIII-reflex modulation by attention and HNCS	38
Correlation between attention and HNCS effects.....	38
Discussion.....	38
Effect of attention on shock-pain and spinal nociceptive processes.....	39
Modulation of HNCS analgesia and spinal nociceptive processes by attention.....	40
Study limitations	41
Significance and future directions	42
Conclusion	42
Reference list	47
Article 2. Inhibition of pain and pain-related brain activity by heterotopic noxious counter-stimulation and selective attention in chronic non-specific low back pain	54
Abstract.....	55
Introduction.....	56
Experimental procedures	58
Ethical approval	58
Study participants	58

Participants with chronic non-specific low back pain	58
Control Participants	59
Questionnaires	59
Experimental design	59
Painful electrical stimulation (test stimulus)	60
Heterotopic noxious counter-stimulation (HNCS)	60
Heterotopic innocuous counter-stimulation (HICS)	61
Pain and pain-related anxiety ratings.....	61
RIII-reflex measure and analyses	61
Somatosensory-evoked potentials	62
Statistical analyses	63
Results.....	63
Participants' characteristics.....	63
Pain inhibition by HNCS and selective attention	64
Heterotopic innocuous and noxious counter-stimulation ratings	65
Modulation of pain-related brain activity	65
P45 mean amplitude	65
N100 mean amplitude.....	66
N150 mean amplitude.....	67
P260 mean amplitude	68
RIII-reflex	69
Correlation analyses.....	69
Discussion.....	69
Modulation of shock pain and pain-related brain activity by HNCS	70
Modulation of shock pain and pain-related brain activity by selective attention	72
Significance and study limitations.....	73
Conclusion	74
References.....	84
Discussion générale	92
Résumé des résultats	92
Contribution de l'attention à l'hypoalgésie induite par la contrestimulation nociceptive	93
Applications cliniques dans les syndromes douloureux idiopathiques.....	96
Intégrité des mécanismes de modulation de la douleur induits par l'attention sélective et la contrestimulation nociceptive dans la lombalgie chronique non spécifique.....	100
Facteurs impliqués dans le développement de douleur chronique dans la lombalgie aiguë.....	103

Implications pour des avenues thérapeutiques futures	105
Avenues pharmacologiques	105
Avenues non pharmacologiques	107
Apports de la thèse.....	109
Limites de ces études	110
Conclusion	111
Bibliographie.....	112
Annexe - Curriculum vitae.....	141

Liste des tableaux

Table 1. Characteristics of participants: Mean \pm SD (range)	76
Table 2. Inhibitory effects of HNCS and selective attention: no significant difference between patients with LBP and controls	77

Liste des figures

Figure 1.	Voie spinothalamique	5
Figure 2.	Voie spinoréticulaire	6
Figure 3.	Système de modulation PAG-RVM.....	9
Figure 4.	Mécanismes de la contrestimulation nociceptive.....	13
Figure 5.	Exemple d'un réflexe RIII	24
Figure 6.	Experimental paradigm	44
Figure 7.	Modulation of pain ratings by HICS and HNCS	44
Figure 8.	RIII-reflex modulation by HICS and HNCS.....	44
Figure 9.	Experimental paradigm	78
Figure 10.	Pain inhibition by HNCS and selective attention.....	78
Figure 11.	Grand average of sural evoked potentials	78
Figure 12.	Modulation of SEP amplitude by selective attention and HNCS	79

Liste des sigles

ACC : Anterior cingulate cortex – Cortex cingulaire antérieur

CIDN : Contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs

DRt : Dorsal reticular nucleus – Noyau réticulaire dorsal

EEG : Électroencéphalographie

EMG : Électromyographie

HICS : Heterotopic innocuous counterstimulation- Contrestimulation hétérotopique non nociceptive

HNCS : Heterotopic noxious counterstimulation – Contrestimulation hétérotopique nociceptive

MCC : Midcingulate cortex- Cortex cingulaire moyen

PFC : Prefrontal cortex- cortex préfrontal

PAG : Periaqueductal gray – Substance grise périaqueducule

RIII : Réflexe nociceptif de flexion

RVM : Rostral ventromedial medulla- Moelle rostrale ventromédiale

SI : Primary somatosensory cortex – Cortex somatosensoriel primaire

SII : Second somatosensory cortex – Cortex somatosensoriel secondaire

SEP : Somatosensory evoked potentials- Potentiels évoqués somatosensoriels

VAS : Visual analogue scale – Échelle visuelle analogue

WDR : Wide dynamic range – Neurone à large spectre

*En vérité, le chemin importe peu,
la volonté d'arriver suffit à tout.*

Albert Camus

Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier mes directeurs de recherche. Merci à mon directeur Mathieu pour avoir cru en moi dès le début et m'avoir permis de participer à des projets ambitieux et stimulants. Tu as su susciter ma curiosité intellectuelle tout en m'enseignant la discipline et la rigueur. Merci aussi d'avoir su être compréhensif et adapter mon projet afin de me permettre de pouvoir réaliser mes études en médecine. Ton soutien, du début à la fin, m'a permis de mener à terme ces deux projets d'envergure. Pierre, mon codirecteur, je te remercie pour ton apport scientifique incroyable de même que pour ta disponibilité et ta générosité. Merci de m'avoir donné l'opportunité de travailler avec l'équipe et l'expertise du CRIUGM.

Bien entendu, ce projet n'aurait pu voir le jour sans le support d'une équipe incroyable. Je remercie Jessica, Benjamin, Charles et Chloé pour leur aide et leur support dans l'expérimentation et l'analyse des données. Merci à Alexandre, Nabi et Jean-Daniel pour leur apport scientifique significatif. Je remercie Renaud qui est devenu un grand ami pour tous ces fous rires, ton support incroyable et ta générosité. Merci à Julie-Marthe, qui a d'abord été ma professeure, puis mon amie pour ton écoute, tes conseils, ta confiance et ton soutien constant. Je remercie aussi tous les participants qui ont été nombreux à participer à ces études et sans qui tout cela n'aurait pas été rendu possible. Je tiens aussi à remercier Isabelle Blanchette pour sa présence et son apport au sein du comité doctoral.

Merci à tous les organismes qui ont contribué à mon financement durant ces années. Tout d'abord, la Fondation chiropratique du Québec qui m'a soutenue dès mes débuts, puis le Groupe de Recherche sur les Affections Neuromusculosquelettiques (GRAN), les bourses d'aide à la diffusion de l'UQTR et finalement les Instituts de Recherche en Santé du Canada (IRSC) qui m'ont offert un soutien financier incroyable durant mes études médicales.

Je tiens à remercier ma famille et particulièrement mes parents qui m'ont toujours amenée à repousser mes limites, tout en me sensibilisant à garder un équilibre de vie sain. Je remercie mes amies Véronique, Cynthia, Anouk, Marie-Pier et particulièrement Julie, qui avec sa détermination à terminer sa maîtrise, m'a transmis son énergie infaillible. À Virginie, merci

d'avoir cru en moi et de m'avoir soutenue dans la fin de cette longue aventure. Enfin, merci à mon amoureux Victor pour m'avoir encouragée et comprise et surtout pour m'avoir offert son soutien inconditionnel.

Introduction

La douleur – Définition

La douleur est une expérience consciente, subjective et complexe que nous éprouvons tous au cours de notre vie. Elle est définie par l'International Association for the Study of Pain (IASP) comme une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite en des termes évoquant une telle lésion (www.iasp-pain.org). Autrefois perçue comme une expérience purement sensorielle, nous reconnaissons maintenant ses trois composantes distinctes, dont la perception nécessite l'activation de plusieurs aires du cerveau. Il s'agit des composantes sensoridiscriminative, motivoaffective et cognitivocomportementale. Chez l'être humain, les régions les plus fréquemment activées par la douleur sont le cortex somatosensoriel primaire (SI), le cortex somatosensoriel secondaire (SII), le cortex cingulaire antérieur (ACC), l'insula, le cortex préfrontal (PFC), le thalamus et le cervelet (Apkarian et al. 2005, Bushnell et al. 2013).

En premier lieu, la composante sensoridiscriminative permet d'évaluer l'intensité, la durée, la localisation ainsi que de la qualité de la douleur (Apkarian 2006). Cette composante est perçue via SI, SII, le thalamus (subdivision caudale du noyau ventro-postéro-latéral (VPLc), la portion inférieure du noyau ventral postérieur (VPI), le complexe postérieur-supragéniculé (Po-SG), le noyau central latéral (CL) et la portion caudale du nucléus médial dorsal (MD)), la partie postérieure de l'insula et le cortex cingulaire moyen (MCC) (Dum et al. 2009, Greenspan et al. 1999, Kenshalo and Isensee 1983, Kenshalo et al. 1988, Ploner et al. 1999). La composante motivoaffective de la douleur concerne quant à elle les émotions associées à la perception douloureuse, comme son aspect désagréable qui la caractérise (Bushnell et al. 2013, Rainville et al. 1997). Finalement, la dimension cognitivocomportementale fait référence aux processus cognitifs associés à la douleur tels que l'attention, les émotions et la mémoire ainsi qu'à la motivation d'entreprendre un comportement face à la stimulation nociceptive. Cette dimension est aussi reliée à la réflexion qu'apporte l'expérience douloureuse et en s'associant avec les souvenirs, permet d'imaginer l'impact futur d'une telle douleur ainsi que les possibles interférences avec les activités de la

vie quotidienne. Les composantes motivoaffectives et cognitivocomportementales sont perçues par l'insula antérieure, l'ACC et le cortex préfrontal (Albe-Fessard et al. 1985, Apkarian et al. 2005, Lorenz et al. 2002, Lorenz et al. 2003, Ostrowsky et al. 2002, Peyron et al. 2000, Rainville 1998, Rainville et al. 1997, Tolle et al. 1999, Zubieta et al. 2001).

La douleur est une expérience complexe qui peut être influencée par une multitude de facteurs qui seront en partie discutés dans cette thèse. Les trois composantes de la douleur susmentionnées sont sujettes à la modulation, et ce, de manière indépendante. En effet, elles peuvent être facilitées ou inhibées selon le contexte (Ostrowsky et al. 2002, Rainville et al. 1997, Tolle et al. 1999). En conséquence, les afférences nociceptives peuvent être fortement modulés et ne sont pas forcément en corrélation directe avec la douleur résultante perçue (Tracey 2008).

La perception et la modulation de la douleur

Les voies ascendantes de la douleur

Le paradigme expérimental mis au point pour la réalisation des deux études présentées dans cette thèse utilise la contrestimulation nociceptive. Cela consiste en l'application d'un deuxième stimulus douloureux à un endroit éloigné du corps afin d'inhiber la douleur évoquée par un premier stimulus douloureux. Afin de comprendre l'interaction entre ces stimulations, il s'avère primordial de bien connaître les voies impliquées dans la transmission nociceptive. Cette section traite de la physiologie et de l'anatomie de la perception d'un stimulus douloureux.

Afin de percevoir la douleur, l'information des stimuli nociceptifs doit pouvoir être transmise adéquatement au cerveau. À cette fin, la peau contient des récepteurs spécialisés, les nocicepteurs, dont le rôle est principalement de transmettre l'information nociceptive. Ceux-ci sont activés par des stimuli de diverses modalités (chimiques, thermiques et mécaniques) qui ont en commun une intensité élevée et un dommage tissulaire potentiel ou réel. Lorsqu'ils sont stimulés, ils permettent la transmission de l'information concernant la localisation et l'intensité de la douleur au système nerveux central. Ces terminaisons nerveuses

périphériques, via les fibres afférentes primaires, acheminent par la suite l'information nociceptive aux neurones de la corne dorsale de la moelle épinière ou du tronc cérébral, endroits où ont lieu la première synapse afin d'acheminer l'information nociceptive au cerveau pour que se produise une perception consciente. Le corps cellulaire de ce neurone est localisé dans les ganglions spinaux ou trigéminaux et il fait synapse avec un neurone de deuxième ordre dans la corne dorsale ou le noyau spinal du trijumeau (Koerber 2006). La transmission vers les neurones de deuxième ordre de la moelle épinière se fait via deux types de fibres : les fibres non myélinisées de petit calibre C, dont la conduction est de moins de deux mètres par seconde, et les fibres myélinisées de plus gros calibre A-delta qui conduisent à plus de deux mètres par seconde (Meyer 2006). Lorsque les fibres C sont stimulées, une douleur sourde de type brûlure est ressentie tandis que la stimulation des fibres A-delta produit plutôt une sensation de pique tranchante et aiguë (Meyer 2006). D'ailleurs, dans le paradigme expérimental que nous utilisons dans les deux études présentées dans cette thèse, nous appliquons des stimulations électriques douloureuses qui provoquent le réflexe nociceptif (RIII). Ce réflexe spinal se produit principalement via l'activation des fibres A-delta (Sandrini et al. 2005). (Voir la section sur le réflexe nociceptif de flexion dans les considérations méthodologiques pour plus d'informations).

La première synapse de la transmission nociceptive se fait au niveau de la corne dorsale ou de son équivalent pour les afférences cranio-faciales dans le tronc cérébral. Cet endroit est le siège d'interactions neuronales qui jouent un rôle crucial pour la production de réflexes locaux de protection et l'épuration du passage de l'information nociceptive, comme le RIII. L'existence de ces voies a été découverte il y a plusieurs années, mais il n'en demeure pas moins que notre compréhension de leur circuiterie est encore au stade embryonnaire. Les interneurones constituent la population de neurones la plus présente au sein de la corne dorsale et leur rôle est très important (Koerber 2006). Notamment, les interneurones inhibiteurs permettent de diminuer le passage de l'information nociceptive. Les interneurones font synapse avec les neurones de deuxième ordre, groupe dont font partie les neurones de projection. Au sein des couches plus superficielles des cornes dorsales, les neurones de projection sont dits spécifiques à la douleur, c'est-à-dire qu'ils ne déchargent qu'en réponse à des stimuli douloureux. Dans les couches plus profondes, il y a des neurones polymodaux

(WDR) qui vont transmettre des influx nociceptifs et non nociceptifs (Braz et al. 2014). Les neurones de deuxième ordre empruntent ensuite une voie ascendante dans la matière blanche de la moelle épinière afin de transmettre l'information aux régions du cerveau impliquées dans la perception de la douleur (Koerber 2006). Tel que discuté dans la section précédente, des structures cérébrales corticales et sous-corticales sont impliquées dans la perception et l'interprétation de la douleur et elles reçoivent l'information ascendante. Il y a plusieurs voies nociceptives ascendantes qui sont impliquées dans le signalement de l'information jusqu'à son intégration au niveau cortical, en envoyant des projections directes au thalamus et au tronc cérébral. Nous discuterons des voies spinothalamique et spinoréticulaire qui sont importantes pour la compréhension des études présentées dans cette thèse.

La voie spinothalamique est classiquement celle qui est la plus associée à la perception de la douleur (voir Figure 1). Elle transmet l'information nociceptive des afférences appendiculaires et tronculaires vers les cornes dorsales. Les axones décussent ensuite au niveau des commissures ventrales et voyagent dans la matière blanche de la moelle épinière à l'intérieur d'un ou deux segments rostral à la cellule d'origine. Plusieurs voies sont bilatérales, mais le faisceau spinothalamique est surtout contralatéral à 85-90 % (Apkarian 2006). Les fibres se divisent en faisceaux latéral et antérieur (Craig and Andrew 2002). La voie spinothalamique se projette dans différentes régions du thalamus (partie postérieure du noyau ventral médial, partie ventrale caudale du noyau dorsal médial et le noyau ventral postérieur) qui elles transmettent l'information reliée à la douleur au cortex (Craig 2006).

La voie spinoréticulaire (voir Figure 2) joue un rôle primordial dans l'interaction entre les afférences nociceptives et les régions responsables de l'homéostasie et des réactions comportementales (Craig 2006). Elle est associée au système médian et elle projette vers différentes structures de la moelle allongée, dont la moelle allongée rostrale ventromédiale (RVM) et le noyau réticulaire dorsal (DRt) (Willis 2004) de la moelle allongée caudale (Lima 1990, McMahon and Wall 1985). Contrairement à la voie spinothalamique qui est impliquée dans l'activation de structures corticales pour la douleur, la voie spinoréticulaire serait plutôt un centre d'intégration de l'information ascendante et descendante impliqué dans la nociception et la douleur (Willis 2004). En effet, une minorité de neurones seulement relaient

directement leur information au thalamus (Blomqvist and Berkley 1992). Il y aurait plutôt, en projection continue avec la voie spinoréticulaire, des voies ascendantes vers le thalamus (Willis 2004).

Outre les voies spinothalamique et spinoréticulaire, il existe plusieurs autres voies qui transmettent l'information nociceptive. La voie spinomésencéphalique nous intéresse puisqu'elle projette à la substance grise périaqueducale (PAG), fortement impliquée dans la modulation de la douleur (Basbaum and Fields 1984, Reynolds 1969).

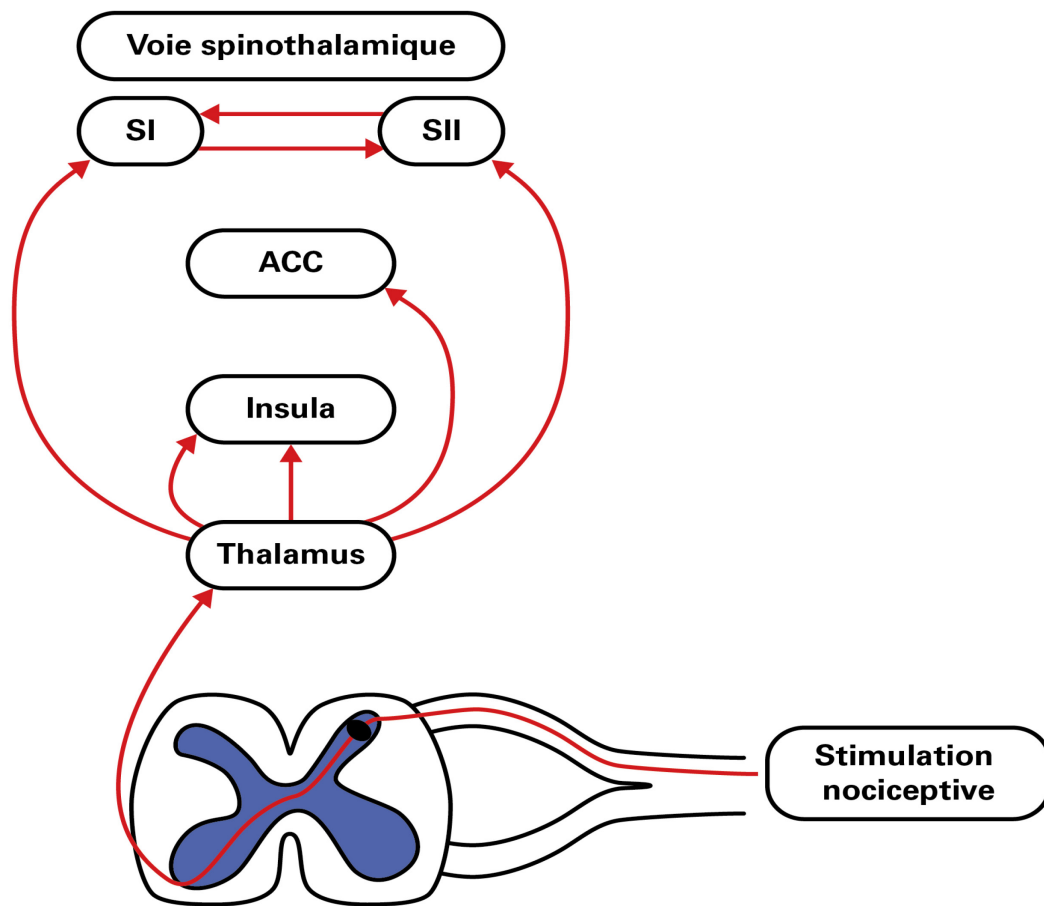


Figure 1. Voie spinothalamique.

SI : cortex somatosensoriel primaire, SII : cortex somatosensoriel secondaire, ACC : cortex cingulaire antérieur.

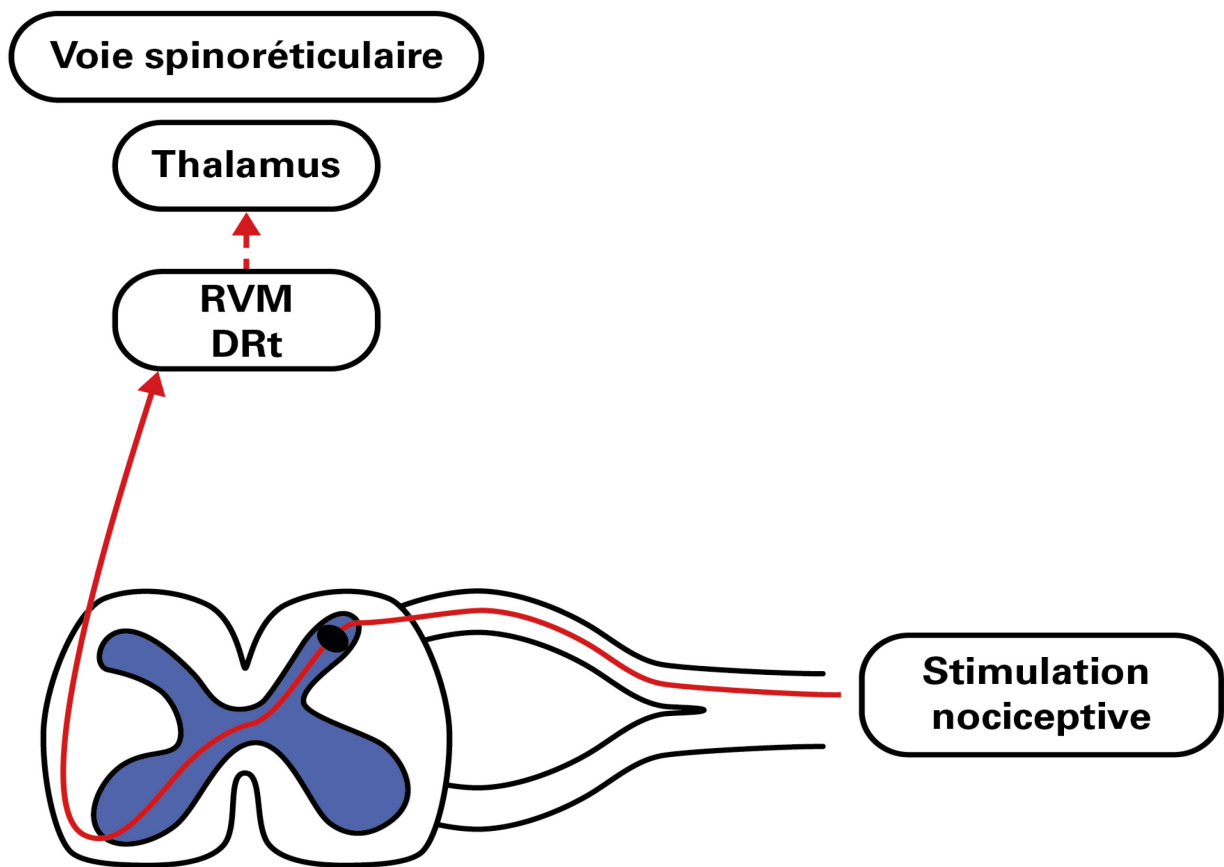


Figure 2. Voie spinoréticulaire.

RVM : moelle rostrale ventromédiane, DRt : Noyau réticulaire dorsal.

La complexité de la douleur

Ce qui rend la douleur encore plus complexe est que les voies de la douleur ont la capacité de s'activer sans la présence d'une atteinte ou d'une lésion activant la nociception (Lamm et al. 2011). Par exemple, il a été démontré à maintes reprises que lorsque des participants sont empathiques face à la douleur d'autrui, les régions du cerveau normalement activées par la douleur sont aussi activées (Singer et al. 2009). Le même genre de phénomène, où il y a une perception douloureuse sans activation des afférences se produit avec la douleur du membre fantôme. Les patients ressentent de la douleur à un membre qui a été amputé (Weeks et al. 2010). Inversement, il est possible de ne pas ressentir de douleur ou de ressentir une douleur moindre lors de lésions nociceptives majeures. Ce phénomène avait déjà été observé en 1946 lorsque des soldats gravement blessés au combat rapportaient une douleur

franchement atténuée par rapport à la gravité des lésions (Beecher 1946). Cela témoigne de la dissociation entre nociception et douleur malgré le fait que ces processus soient très liés.

L'expérience de la douleur est constamment modulée et n'est donc pas en relation linéaire avec les afférences nociceptives. Derrière la douleur, se présente un éventail hétérogène de syndromes douloureux allant de la douleur reflétant une lésion tissulaire (ex : douleur nociceptive) à la douleur qui peut se produire en absence d'activation des afférences périphériques (ex : douleur psychogène, douleur neuropathique) (Jones et al. 2003). Néanmoins, la douleur joue un rôle très important pour l'être humain. D'un point de vue évolutif, la fonction adaptative de la douleur est de signaler un stimulus potentiellement dangereux. Effectivement, la perception douloureuse assure l'obtention d'une information sensorielle précise afin de procéder précisément au retrait de la stimulation douloureuse en engageant une réponse comportementale afin de limiter au minimum les lésions (Ploner et al. 2002).

Toutefois, dans certaines circonstances, il est important d'avoir la capacité d'inhiber la douleur. Cela permet, par exemple, à des sportifs de pouvoir continuer une compétition ou à des soldats de poursuivre le combat. Une explication possible serait que l'élévation du seuil de douleur au-delà du seuil qui peut entraîner un dommage tissulaire empêche que la douleur nuise à la performance (Millan 2002). Cela peut donc être attribuable à des comportements adaptatifs et à des réponses physiologiques activées lorsque la performance doit se poursuivre (Millan 1999). Par ailleurs, l'inhibition de la douleur peut aussi être déclenchée par des facteurs cognitifs et émotionnels et cela jouerait également un rôle évolutif fonctionnel. En effet, des stimuli conditionnés qui ont été associés avec des stimuli aversifs peuvent engager l'inhibition descendante en prévision d'un stimulus potentiellement dommageable (Millan 2002). Pour ces raisons, il existe donc des systèmes de modulation qui peuvent inhiber la douleur. Ce sujet fascinant a été étudié de manière extensive, mais n'est que partiellement élucidé encore à ce jour.

La modulation descendante de la douleur

Il a été montré à maintes reprises que l'information nociceptive subit une modulation par différents systèmes (Millan 2002). En effet, des voies descendantes des régions corticales et sous-corticales du cerveau ainsi que du tronc cérébral projettent vers les cornes dorsales et ont la capacité d'inhiber ou de faciliter la transmission de l'information nociceptive. La composante inhibitrice de ces voies est impliquée dans l'analgésie et une perturbation de son fonctionnement peut probablement être impliquée dans la douleur chronique.

La substance grise périaqueducale (PAG) fut la première région pour laquelle un rôle dans l'activation des systèmes d'inhibition endogène a été démontré (voir Figure 3). Elle influence principalement les contrôles descendants via ses connexions réciproques avec la moelle rostrale ventromédiale (RVM). Il a été démontré à plusieurs reprises, et ce, autant chez des modèles animaux qu'humains, qu'une stimulation de la PAG induit une analgésie robuste (Baskin et al. 1986, Hosobuchi 1980, Mayer 1984, Reynolds 1969). La RVM quant à elle, est une région hétérogène contenant plusieurs noyaux qui envoient des fibres directes aux cornes dorsales (Millan 2002). Lorsqu'elle est stimulée, elle active ces voies descendantes qui peuvent inhiber ou faciliter la douleur (Basbaum and Fields 1984, Fields and Basbaum 1978, Fields et al. 1991).

Une autre région qui se situe dans la moelle allongée envoie des projections descendantes est le DRt (Bernard et al. 1990). Son rôle dans la modulation de la transmission nociceptive spinale a ensuite été confirmé par des études réalisées sur les rats (Bouhassira et al. 1992a, Villanueva et al. 1996). Une étude réalisée chez des humains avec des lésions neurologiques thalamiques ou un syndrome de Wallenberg suggère que les mécanismes sous-jacents sont très similaires (De Broucker et al. 1990).

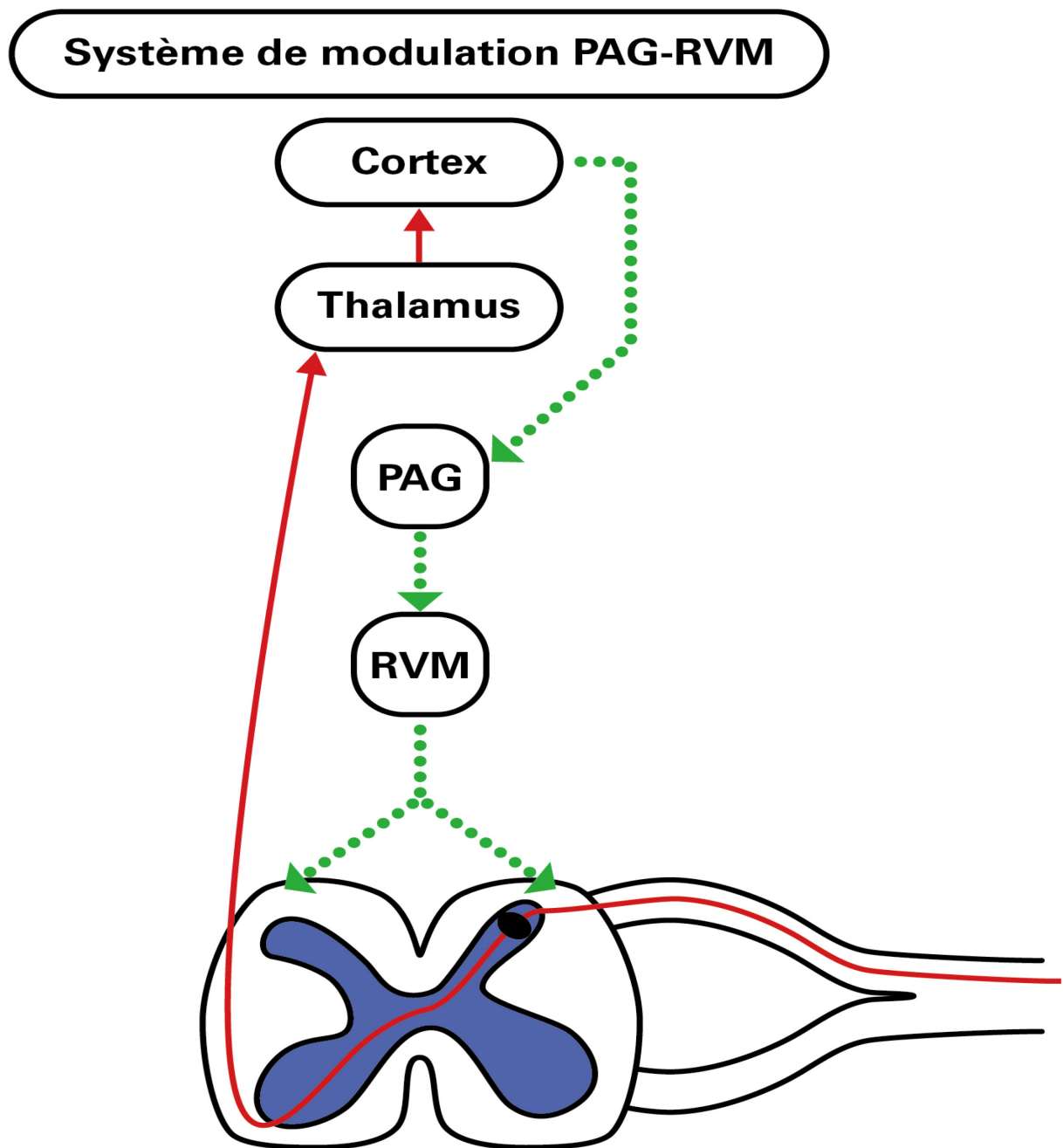


Figure 3. Système de modulation PAG-RVM.
 PAG : substance grise périaqueducale, RVM : moelle rostrale ventromédiane.

La contrestimulation nociceptive hétérotopique (HNCS)

La contrestimulation nociceptive hétérotopique, aussi appelée contre irritation désigne l'inhibition d'une douleur par une deuxième douleur appliquée à un endroit éloigné du corps.

Depuis l'Antiquité, on utilise cette technique dans le traitement de la douleur. Par ailleurs, ses principes sont à la base de l'électrothérapie (Willer et al. 1999). Les multiples études animales sur le sujet ont permis de relativement bien comprendre les mécanismes. Quoique les mécanismes semblent similaires chez l'humain, ils ne sont que partiellement élucidés.

Mécanismes du HNCS chez l'animal

L'utilisation d'un paradigme d'HNCS permet d'activer les contrôles diffus inhibiteurs nociceptifs (CIDN). Ces voies ont premièrement été caractérisées à partir d'enregistrements de l'activité des cornes dorsales chez des rats anesthésiés. Ils sont activés par l'application d'un stimulus nociceptif qui conduit à une inhibition des neurones nociceptifs non spécifiques de la corne dorsale de toutes les autres parties du corps à l'extérieur de leurs champs récepteurs. Cela est associé à une diminution de la sensation douloureuse ainsi qu'à une diminution du réflexe nociceptif de retrait (RIII) (Le Bars et al. 1979).

Plusieurs études se sont penchées sur la compréhension des mécanismes sous-jacents. Il a tout d'abord été démontré que l'inhibition de la douleur induite par leur activation reposait sur des structures supraspinales lorsque des modèles avec lésions complètes de la moelle épinière cervicale ont montré une absence d'inhibition (Cadden et al. 1983). Les voies qui sous-tendent la transmission ascendante de l'information nociceptive et la modulation descendante seraient respectivement localisées dans le cordon ventrolatéral et dans le cordon dorsolatéral de la moelle épinière (Villanueva et al. 1996). Les origines du CIDN se sont précisées et il semble de plus en plus clair qu'ils proviennent de la moelle allongée, plus particulièrement du DRt (Bouhassira et al. 1992a). En contrepartie, d'autres études ont montré qu'une lésion de la RVM ou de la PAG n'empêchait pas les CIDN de s'activer (Villanueva and Le Bars 1995). Il est intéressant de noter que le DRt projette ses efférences directement sur les couches superficielles et profondes de la corne dorsale qui incluent des neurones de projection, qui eux projettent au noyau réticulaire dorsal. Il y a donc une boucle cornes dorsales-DRt-cornes dorsales (Tavares and Lima 1994). Toutefois, la contribution des autres structures du tronc cérébral impliquées dans la modulation descendante classique comme la RVM et la PAG n'est toujours pas élucidée. Ce qui est clair est que chez le rat les CIDN

fonctionnent sans la contribution des aires corticales (Millan 2002). Les neurones du DRt sont donc de concert avec le système PAG-RVM et forment une partie d'une loupe spinale-supraspinale-spinale qui module la douleur (Le Bars 2002).

Mécanismes du HNCS chez l'humain

Chez l'humain, il est aussi possible d'activer les CIDN en appliquant un stimulus nociceptif soutenu (stimulus conditionnant) afin d'inhiber l'activité nociceptive induite par un stimulus nociceptif compétitif (stimulus test). Ce processus se nomme la contrestimulation nociceptive hétérotopique (HNCS). L'hypoalgésie induite par les CIDN est normalement évaluée en soustrayant la différence entre les évaluations de douleur causée par un stimulus douloureux avant et pendant le stimulus conditionnant nociceptif. La douleur devrait être diminuée lors de cette procédure (Edwards et al. 2003a, Ge et al. 2004, Goffaux et al. 2007, Serrao et al. 2004, Talbot et al. 1987, Willer et al. 1989).

Contrairement à ce qui se produit chez des animaux anesthésiés, des processus d'ordre supérieur divers peuvent contribuer à cette hypoalgésie chez l'humain. Cela a été montré entre autres avec les attentes (Cormier et al. 2013, Goffaux et al. 2007) et la réaction catastrophique face à la douleur (Goodin et al. 2009). Par ailleurs, l'effet peut aussi être manipulé par l'effet placebo et nocebo (Nir et al. 2012). Étant donné l'importance clinique des mécanismes de modulation de la douleur, il s'avère très important de comprendre de quelle façon des variables cognitives peuvent l'influencer.

La douleur est en soit un élément qui capture l'attention et cette dernière peut fortement influencer la perception douloureuse. Pour cette raison, il a été suggéré que l'effet de HNCS pourrait être secondaire à un effet de distraction. Cependant, comme l'effet hypoalgésiant dure plus longtemps que le stimulus conditionnant, cela suggère qu'il ne peut s'agir que du résultat de la distraction (Le Bars et al. 1992a, Willer et al. 1990). Nous nous sommes donc particulièrement intéressés à l'effet de l'attention sélective sur la modulation de la douleur induite par HNCS. La littérature sur le sujet suggère que l'hypoalgésie induite par HNCS serait indépendante de l'attention sélective, mais pourrait tout de même être influencée

par des processus attentionnels (Campbell et al. 2008, Edwards et al. 2003b, Kakigi 1994, Lautenbacher et al. 2007, Moont et al. 2010, Staud et al. 2003, van Wijk and Veldhuijzen 2010). Les résultats d'une étude montrent que l'hypoalgésie par HNCS ne peut seulement s'expliquer par un effet de distraction puisqu'elle se produit tout de même lorsque les participants portent attention au stimulus test (Kakigi 1994). Dans le même sens, une étude a montré que l'effet hypoalgésiant n'était pas changé lorsqu'ils contrôlaient pour la variable de distraction des participants (Edwards et al. 2003b). Par ailleurs, un autre groupe a montré que la distraction n'avait qu'un léger effet, quoique statistiquement significatif sur l'hypoalgésie et concluent donc que l'effet est indépendant des processus attentionnels (Lautenbacher et al. 2007). Dans une autre étude, la distraction ajoutée à la contrestimulation nociceptive (voir Figure 4) montrait une tendance à produire une analgésie plus importante qu'HNCS seule sans toutefois atteindre le seuil statistique (Staud et al. 2003). De manière intéressante, chez les femmes souffrant de fibromyalgie, l'effet de la distraction ajoutée à HNCS a produit une analgésie, mais pas HNCS seule (Staud et al. 2003). Une étude s'intéressant aux différences ethniques dans les réponses de modulation de la douleur a trouvé que la distraction avait un effet sur la modulation de la douleur par HNCS, mais seulement chez les caucasiens non hispaniques alors que cet effet n'a pas été noté chez les Afro-Américains. Cependant, en contrôlant pour l'effet de l'attention, l'hypoalgésie induite par HNCS demeure significative. Ces auteurs concluent donc que la distraction peut avoir un effet sur HNCS (Campbell et al. 2008). Moont et al. (2010) ont étudié l'effet de la distraction seule, d'HNCS seul et de la combinaison des deux interventions sur la modulation de la douleur. Leurs résultats suggèrent que l'hypoalgésie induite par la distraction et par HNCS combinées est plus importante qu'HNCS seule. Ils concluent donc qu'HNCS et la distraction sont indépendants. De plus, leurs résultats suggèrent que l'effet d'HNCS n'est pas causé par la distraction (Moont et al. 2010). Dans une étude du même groupe, ils ont aussi conclu que l'hypoalgésie par la distraction et par HNCS sont additifs et leurs mécanismes impliqués seraient distincts (Moont et al. 2012).

Au-delà des études psychophysiologiques, des études d'imagerie ont pu objectiver des processus cérébraux qui semblent impliqués dans l'hypoalgésie par HNCS (Piche et al. 2009). Des mécanismes plausibles de modulation descendante impliquant des structures

supraspinales ont aussi été proposés. En effet, l'HNCS serait associée à un couplage fonctionnel majoré entre l'ACC et la PAG qui d'ailleurs s'atténue lors de l'administration de naloxone (Sprenger et al. 2011). Cependant, cette diminution de la connectivité n'était pas associée avec une diminution de l'effet analgésique d'HNCS, ce qui est cohérent avec les études suggérant que la PAG n'est pas nécessaire quoique sa modulation opioïdérique ait une influence (Bouhassira et al. 1988, Bouhassira et al. 1992b, Dickenson and Le Bars 1987a). Cependant, les mécanismes responsables de la modulation attentionnelle de l'analgésie par HNCS ne sont pas connus.

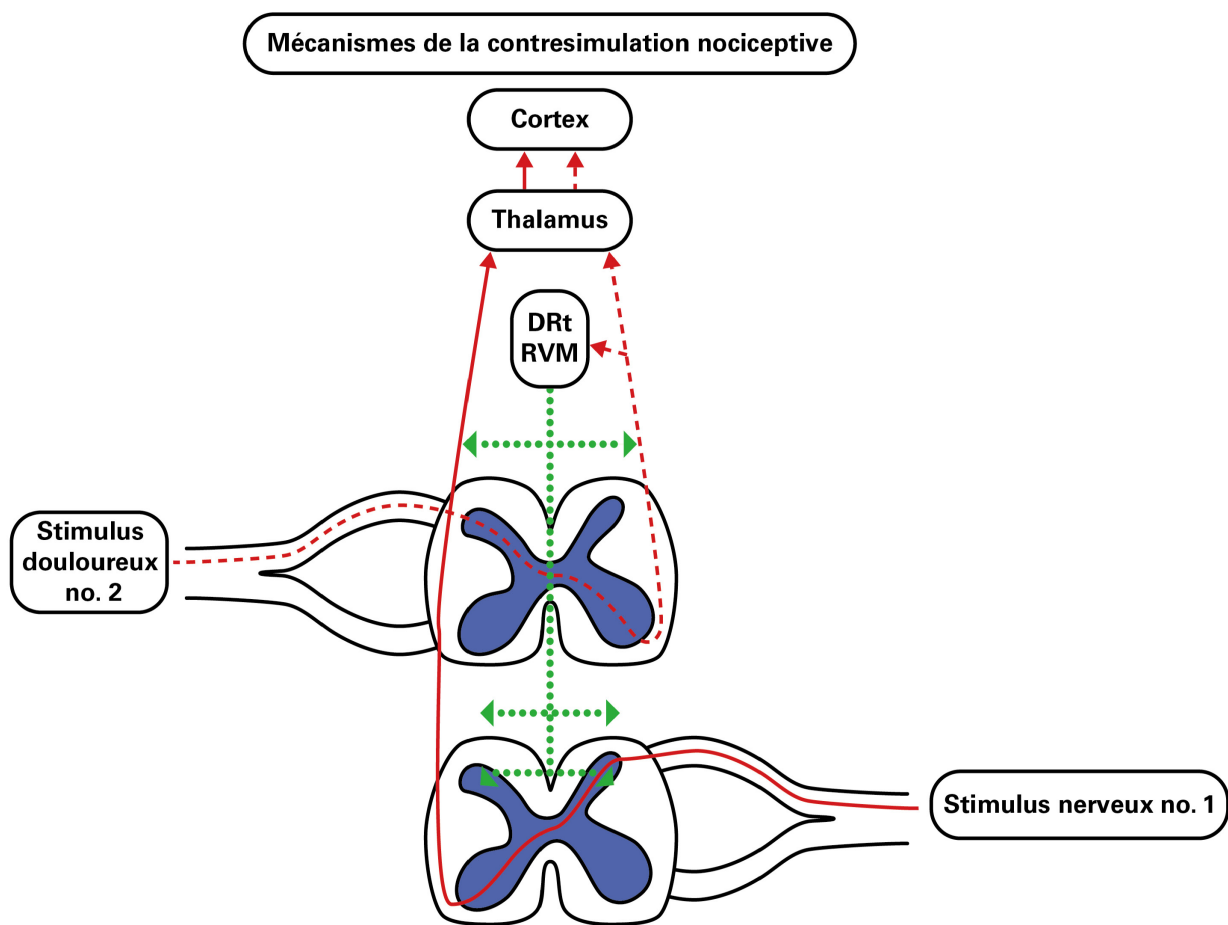


Figure 4. Mécanismes de la contrestimulation nociceptive.
DRt : noyau réticulaire dorsal, RVM : moelle rostrale ventromédiane

L'attention - Définition

L'attention est un terme que nous employons fréquemment. Il n'y a qu'à penser, par exemple, aux expressions : « faire attention » ou « porter attention à quelque chose ». Néanmoins, la définition du concept ne fait pas l'unanimité et l'attention demeure depuis longtemps largement étudiée et encore peu comprise. William James l'a premièrement décrite comme la prise de possession par l'esprit sous une forme vivide et claire d'un objet ou d'une suite de pensées parmi plusieurs qui semblent possibles (James 1907). Depuis ce temps, plusieurs théories ont vu le jour et sont valables afin de tenter de répondre à la question suivante : comment se fait-il que nous portions attention à certains éléments ou informations de notre environnement alors que d'autres sont totalement ignorés (Eccleston and Crombez 1999).

Dans l'élaboration de nos protocoles expérimentaux ainsi que dans l'interprétation des résultats, nous avons utilisé le modèle de Baddeley (Baddeley 2003). Le système attentionnel est vu comme un système dont la capacité est limitée et qui reçoit ses afférences des systèmes périphériques. Il existe un système de contrôle exécutif dont les ressources sont limitées (Baddeley 2003). Dans tous les cas, la capture de l'attention et la sélection de l'information se produisent grâce à des processus exogènes (*bottom-up*) et endogènes (*top-down*). En effet, les mécanismes exogènes et endogènes interagissent et la résultante détermine si l'attention sera portée vers un stimulus ou non. Un stimulus saillant active les mécanismes exogènes et génère un signal prioritaire qui capture l'attention. S'il n'y a pas activation concomitante des mécanismes descendants (endogènes), le stimulus saillant capturera l'attention. Évidemment, le signal prioritaire peut être inhibé par des mécanismes endogènes actifs qui préviennent la capture de l'attention par un stimulus (Risa Sawaki 2014). L'activation des mécanismes endogènes se fait soit de manière volontaire ou orientée vers un but (Jens-Max Hopf 2012). La vision du système attentionnel de certains chercheurs est plutôt dynamique et pour fonctionner adéquatement, il doit toujours pouvoir être interrompu dans le cas où une information ou un événement pouvant représenter une menace pour l'organisme surviendrait (Norman 1986). Dans le même ordre d'idées, notre système attentionnel doit être capable de s'adapter à l'environnement afin de permettre la génération d'un comportement cohérent aux informations

présentes (Allport 1989). Puisque la douleur et les informations reliées à la douleur peuvent représenter un danger, ils sont des stimuli relativement saillants pour l'organisme. Les processus attentionnels jouent donc un rôle majeur dans la perception douloureuse en plus d'influencer la réaction comportementale qui lui est associée.

Interaction entre la douleur et l'attention

L'attention sélective et la douleur

Nous savons que la douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle qui capture l'attention (Eccleston and Crombez 1999). Toutefois, les mécanismes sous-jacents ne sont pas totalement élucidés (Eccleston and Crombez 1999, Eccleston and Crombez 2005, Keogh et al. 2014). L'expérience de la douleur implique plus particulièrement les mécanismes de l'attention divisée, qui permet de porter attention à plusieurs stimuli simultanément (Seminowicz and Davis 2007a). En effet, la douleur capture toujours l'attention et il est presque impossible de complètement s'en désengager (Crombez et al. 1997). Cela fait que lorsque nous percevons de la douleur, notre attention est donc toujours divisée entre la perception douloureuse et les autres demandes de notre environnement. D'un point de vue évolutif, notre attention sélectionne de manière préférentielle la douleur, ce qui permet d'engager un comportement protecteur pour le corps et d'arrêter la douleur (Eccleston and Crombez 1999, Van Damme et al. 2007). Dans ce contexte, la douleur compétitionne avec des stimuli pertinents pour une tâche cognitive en cours puisqu'elles utilisent toutes les deux des ressources cognitives partagées et limitées (Eccleston and Crombez 1999).

Plus particulièrement, dans les études sur la douleur on distingue l'attention focalisée de l'attention divisée. Lorsque l'attention est entièrement canalisée sur une chose unique, il devient impossible de porter attention à d'autres informations (Seminowicz and Davis 2007b). Quant à l'attention sélective, elle implique un choix sur la direction du focus de l'attention. La saillance et l'importance biologique du stimulus sont des facteurs qui influencent particulièrement la sélection du stimulus nociceptif et la direction de l'attention, d'où le fait que la douleur capte facilement l'attention pour des durées prolongées (Downar et al. 2003, Seminowicz and Davis 2007b). Néanmoins, l'attention ne peut être restreinte à un point tel

qu'aucun autre stimulus ne puisse atteindre notre conscience (Seminowicz and Davis 2007b). Donc, malgré la saillance de la douleur, l'attention ne peut complètement être dirigée sur elle, d'où le concept d'attention divisée (Seminowicz and Davis 2007a). Il existe donc un biais attentionnel qui priorise généralement la douleur par rapport à d'autres stimuli. Il est intéressant de constater que ce biais attentionnel varie en fonction de plusieurs facteurs, dont le contexte, serait probablement impliqué dans le développement et le maintien des syndromes douloureux chroniques (Eccleston and Crombez 2005, Schoth et al. 2012).

Rôle du biais attentionnel dans le développement de la douleur chronique

Tel que discuté précédemment, par sa nature, la douleur capte l'attention et il est difficile de s'en désengager. Malgré le fait que les études rapportent des résultats qui soient hétérogènes, les patients affectés par la douleur chronique présenteraient un biais attentionnel vers l'information reliée à la douleur comparativement à des participants qui n'ont pas de douleur (Beck et al. 2001, Crombez et al. 2013, Haggman et al. 2010, Pearce and Morley 1989, Pincus and Morley 2001, Roelofs et al. 2002, Schoth et al. 2012, Snider et al. 2000). Cela signifie qu'ils portent attention de manière préférentielle à l'information et aux stimuli reliés à leur condition ou à la douleur (Crombez et al. 2015). Dans un contexte de douleur aiguë, l'attention sélective dirigée vers la douleur permettrait une détection rapide d'un stimulus possiblement dangereux (Roelofs et al. 2002). Toutefois, son rôle est beaucoup moins clair dans un contexte de douleur chronique. On présume d'ailleurs que l'attention sélective dirigée vers l'information reliée à la douleur serait impliquée dans le développement et la persistance de la douleur, ce qui peut mener à des conséquences néfastes (Schoth et al. 2012).

Il est intéressant de noter que les patients qui démontrent une peur envers la douleur dirigent sélectivement plus leur attention vers la douleur ou les stimuli qui s'y apparentent. Cela peut d'ailleurs mener à un état d'hypervigilance. En conséquence, lorsque les patients démontrent une vigilance excessive envers la douleur, ils peuvent concomitamment manifester une tendance à éviter les activités ou les situations qui leur semblent menaçantes (Schoth et al. 2012). En contrepartie, les patients qui montrent un niveau d'acceptation plus important de leur douleur ont moins tendance à lui porter attention (Viane et al. 2004). Cela suggère entre

autres que des processus cognitifs pourraient interagir avec l'attention dans le contrôle de la douleur et que les recherches futures devraient tenter de les inclure le plus possible (Geert et al. 2015). La raison pour laquelle nous nous intéressons à l'attention et à son rôle dans la douleur chronique est que cette dernière est fortement impliquée dans la modulation de la douleur. Une meilleure compréhension des mécanismes permettra éventuellement de développer des thérapies centrées sur la gestion de l'attention dans le traitement de la douleur chronique (Elomaa et al. 2009).

Modulation de la douleur par l'attention

Tel que mentionné dans la section précédente, l'expérience de la douleur comporte plusieurs dimensions, dont la composante cognitive qui comprend entre autres les émotions et l'attention. Nous avons vu que ces dernières variables interagissent et peuvent influencer la chronicisation de la douleur. Dans le cadre de nos études, nous nous sommes particulièrement intéressés à l'influence de l'attention sur la modulation de la douleur. L'attention est en fait une des variables psychologiques reconnues pour influencer la perception douloureuse qui a été le plus largement étudiée (Villemure and Bushnell 2002). Par ailleurs, la douleur est une sensation qui attire l'attention et qui modifie les capacités attentionnelles d'un individu (Miron et al. 1989).

Tout d'abord, plusieurs études ont montré que le fait d'être distrait d'une douleur rend la perception d'un même stimulus moins douloureuse (Bushnell et al. 1985, Bushnell et al. 1999, Frankenstein et al. 2001, Levine et al. 1982, Miron et al. 1989, Petrovic et al. 2000, Tracey et al. 2002). De fait, la distraction serait même efficace pour moduler autant les aspects sensoriels qu'émotionnels qui sont associés à la douleur (Miron et al. 1989, Quevedo and Coghill 2007). De plus, la distraction d'une douleur peut augmenter le seuil de la douleur ainsi que la tolérance en plus d'amoindrir les réactions comportementales qui sont secondaires à la douleur (Bushnell et al. 1985). Dans plusieurs études, la distraction était expérimentalement induite en demandant aux participants de porter attention à un stimulus sensoriel de modalités diverses, ex : visuel, tactile, auditif (Bushnell et al. 1999, Levine et al. 1982, Miron et al. 1989, Rode et al. 2001). D'autres paradigmes demandaient plutôt aux participants de procéder à une

tâche cognitive (Petrovic et al. 2000, Wiech et al. 2005). La possibilité que l'analgésie induite par la distraction pourrait être causée par une forme d'attention divisée où les ressources cognitives qui sont communes doivent entrer en compétition entre la source de distraction et la douleur a été émise (Seminowicz and Davis 2007a). Les études en imagerie fonctionnelle montrent que la distraction de la douleur diminue les activations cérébrales causées par la douleur dans la plupart des aires cérébrales reliées à la perception sensorielle, cognitive et affective de la douleur (Bantick et al. 2002, Frankenstein et al. 2001, Petrovic et al. 2000, Peyron et al. 1999, Tracey et al. 2002, Wiech et al. 2005). Toutefois, les mécanismes précis ne sont toujours pas complètement élucidés (Bantick et al. 2002, Valet et al. 2004). En plus, ce qui complexifie la compréhension des mécanismes de l'analgésie par la distraction est le fait malgré que l'attention soit divisée, l'attention sera toujours préférentiellement dirigée vers la douleur (Miron et al. 1989).

Ensuite, plusieurs études se sont intéressées à l'effet inverse c'est-à-dire l'effet de porter attention à la douleur sur la perception de celle-ci. Dans ce cas-ci toutefois, les résultats n'abondent pas tous dans la même direction. Dans une étude, les chercheurs ont manipulé l'attention dirigée vers de la douleur postopératoire. Ils demandaient aux participants d'évaluer plus ou moins souvent la douleur et les patients qui avaient une fréquence d'évaluation plus élevée rapportaient aussi une douleur plus intense. Ces résultats suggèrent que le fait de porter attention à la douleur augmente la perception douloureuse (Levine et al. 1982). Cependant, d'autres études rapportent des résultats inconsistants. Effectivement, lors d'une étude, les hommes rapportaient une douleur plus faible lorsqu'ils portaient attention à la douleur alors que cet effet n'était pas observé chez les femmes (Keogh et al. 2000). Dans une autre étude, des patients avec de la douleur chronique qui avaient une personnalité plus anxieuse montraient une diminution de la douleur perçue lorsqu'ils portaient attention à la douleur. (Hadjistavropoulos et al. 2000) Bref, l'attention est un puissant modulateur de la douleur, mais ses effets peuvent varier.

Dysfonction des mécanismes de modulation de la douleur dans la douleur chronique

On distingue la douleur aiguë de la douleur chronique. La douleur chronique est définie selon la durée et le caractère approprié de la douleur. Il s'agit donc d'une douleur sans valeur biologique apparente qui perdure au-delà du temps normal de guérison tissulaire (normalement considéré 3 mois) (Task Force on Taxonomy of the International Association for the Study of Pain 1986). Il s'agit d'un problème médical très important dans les pays développés. En effet, un Canadien sur cinq souffre de douleurs chroniques non reliées à un cancer (Moulin et al. 2002). Lorsqu'il y a une douleur aiguë, plusieurs processus physiologiques et psychologiques comme la perception, la cognition et les émotions entrent en jeu afin d'activer des mécanismes d'adaptation pour prévenir des dommages encore plus importants (Wang et al. 2015). La douleur pathologique quant à elle, persiste pour une période de temps dépassant la durée normale de guérison (Zhuo et al. 2011). Autrement dit, lorsque la douleur devient chronique, ces changements qui étaient au départ fonctionnels deviennent inadaptés.

Toutefois, on ne comprend toujours pas par quel mécanisme ni pour quelles raisons une minorité de patients ayant une blessure ou une lésion similaire va développer de la douleur chronique (Mansour et al. 2013). Les études tendent à démontrer que la douleur chronique serait causée par des réponses neuronales anormales tout au long des voies de transmission nerveuses (Zhuo et al. 2011). Plusieurs explications neurophysiologiques pouvant expliquer les mécanismes de chronicisation de la douleur ont été explorées. Parmi celles-ci, nous nous intéresserons aux mécanismes de modulation endogène de la douleur. Les mécanismes impliqués pourraient autant être une augmentation de la facilitation qu'une diminution de l'inhibition de la douleur dans plusieurs syndromes douloureux (Goubert et al. 2015).

La modulation de la douleur par HNCS est une des façons d'évaluer certains mécanismes de modulation endogène de la douleur. Des déficits de modulation de la douleur induits par des paradigmes utilisant HNCS ont été notés chez plusieurs populations atteintes de syndromes douloureux chroniques par rapport à des contrôles sains. D'ailleurs, ces

populations hétérogènes comportent autant des douleurs localisées que diffuses et des douleurs musculosquelettiques que viscérales. Ces dysfonctions ont été montrées chez des patients diagnostiqués avec la fibromyalgie (de Souza et al. 2009, Goffaux et al. 2009, Julien et al. 2005, Kosek and Hansson 1997, Lautenbacher and Rollman 1997, Normand et al. 2011, Staud 2009, Staud et al. 2003, Vierck 2006), le syndrome de l'intestin irritable (Bouhassira et al. 2013, Chang 2005, Coffin et al. 2004, Heymen et al. 2010, King et al. 2009, Piche et al. 2010, Piche et al. 2011, Piche et al. 2013, Wilder-Smith et al. 2004), la cystite interstitielle (Ness et al. 2014), des migraines (Sandrini et al. 2006), des céphalées de tension (Staud et al. 2007), des problèmes temporo-mandibulaires (King et al. 2009, Maixner et al. 1995), de l'ostéoarthrite et douleur musculaire (Kosek and Ordeberg 2000), de whiplash (Daenen et al. 2013, Ng et al. 2014) revu dans (Lewis et al. 2012). Par ailleurs, des déficits dans les mécanismes de modulation de la douleur ont aussi été trouvés dans des syndromes douloureux chroniques non idiopathiques comme la polyneuropathie induite par la chimiothérapie (Nahman-Averbuch et al. 2011), la pancréatite chronique (Olesen et al. 2010) et le syndrome douloureux régional complexe (Seifert et al. 2009).

Cependant, ce que la découverte de ces déficits ne nous dit pas est si le lien est causal. Est-ce que les patients qui ont de la douleur chronique avaient préalablement des mécanismes de modulation évalués par HNCS fonctionnels? Est-ce que la dysfonction est secondaire à un épuisement ou serait-ce en fait une prédisposition à développer de la douleur chronique? Certaines études suggèrent qu'il s'agirait plutôt d'une prédisposition. En effet, le fonctionnement des mécanismes évalués par HNCS serait une variable prédisant le développement de douleur neuropathique (Granovsky 2013). De plus, le fonctionnement de ces mécanismes était prédictif du développement de douleur postopératoire suivant une thoracotomie (Yarnitsky et al. 2008). Des résultats concordants ont aussi montré que la douleur postopératoire suivant une chirurgie abdominale pouvait aussi être prédite par une inhibition de la douleur moins efficace évaluée par un paradigme d'HNCs (Wilder-Smith et al. 2010). Des auteurs proposent même d'inclure l'évaluation des mécanismes de modulation de la douleur avant une césarienne afin d'identifier quelles femmes sont à risque de développer des douleurs chroniques post césarienne (Landau et al. 2010). Donc, ces résultats suggèreraient que ceux qui ont une inhibition de la douleur moins efficace sont plus à risque

de développer de la douleur chronique que ceux qui ont une inhibition normale, lorsqu'elles sont confrontées à un évènement générant de la douleur (Yarnitsky 2015). Toutefois, ces découvertes ne peuvent pas totalement exclure que les mécanismes de modulation de la douleur ne puissent être modifiés en présence de douleur chronique (Yarnitsky 2015). La modulation de la douleur par HNCS serait donc une façon d'évaluer la modulation de la douleur potentielle chez un individu. Cela ne serait pas forcément relié au syndrome douloureux actuel, comme le risque de développer de la douleur dans le futur, cela nécessite plus de recherches (Yarnitsky 2015). D'autres chercheurs émettent plutôt l'hypothèse que les dysfonctions des mécanismes de modulation de la douleur soient une conséquence de la douleur chronique. Dans leur étude, ils ont observé que l'augmentation de la sensibilité à la douleur chez des patients avec de l'ostéoarthrite symptomatique de la hanche disparaissait à la suite d'une chirurgie efficace et qu'il en était de même pour la modulation de la douleur induite par un paradigme de contrestimulation nociceptive (Kosek and Ordeberg 2000). Cela est prometteur et suggère fortement que les changements sont potentiellement réversibles dans le cas où le traitement est efficace.

Lombalgie chronique non spécifique

La lombalgie chronique est une condition musculosquelettique très fréquente. Elle affecte entre 70 à 85 % de tous les adultes à un certain moment de leur vie (Becker et al. 2010) et constitue notamment la cinquième cause la plus fréquente de visites médicales (Apkarian et al. 2004). Elle est définie comme une douleur entre la 12^e côte et le pli glutéal inférieur qui peut aussi affecter la jambe (Krismer et al. 2007). Dans 5-10 % des cas, la douleur persiste et devient chronique sans que l'on puisse établir une étiologie claire (Manchikanti et al. 2009). En fait, chez 85 % des individus aux prises avec une douleur lombaire chronique, la douleur est dite non spécifique (Deyo and Phillips 1996). Dans ces cas, la douleur ne peut être causée par une pathologie spécifique (ex : infection, tumeur, fracture, difformité structurale, désordre inflammatoire, syndrome radiculaire ou syndrome de la queue de cheval) (Balague et al. 2012).

Plusieurs hypothèses ont été émises afin d'expliquer pourquoi dans certains cas la douleur va devenir chronique. Cependant, la pathophysiologie demeure encore incomprise. Comme pour le cas de plusieurs syndromes douloureux chroniques (Kosek and Hansson 1997, Lautenbacher and Rollman 1997, Piche et al. 2011), le dysfonctionnement des mécanismes d'inhibition de la douleur incluant ceux impliqués dans l'hypoalgésie induite par HNCS pourrait avoir un rôle à jouer. Cependant, les études précédentes ont mené à des résultats mitigés. Une étude ayant utilisé un protocole de modulation de la douleur par HNCS n'a pas montré de déficit d'inhibition de la douleur par rapport à des contrôles (Mlekusch et al. 2016). Dans une autre étude ayant utilisé un protocole de sommation spatiale cette fois arrive aux mêmes conclusions et ne trouve pas de différence entre les lombalgiques et les contrôles (Julien et al. 2005). D'autres études ont quant à elles trouvé une absence d'effet d'hypoalgésie induite par HNCS, et ce, tant chez les lombalgiques que chez les contrôles (O'Neill et al. 2014, Owens et al. 2015). Par contre, une autre étude a trouvé que les patients lombalgiques présentaient des déficits de modulation de la douleur, mais cet effet a seulement été observé chez les femmes (Correa et al. 2015). Dans le même ordre d'idées, sans démontrer que les lombalgiques montrent un déficit, les chercheurs ont trouvé qu'ils présentaient plus souvent une réponse facilitatrice que les contrôles (Rabey et al. 2015).

Considérations méthodologiques

Le réflexe nociceptif de flexion

Dans les deux études présentées dans cette thèse, nous avons utilisé le réflexe nociceptif de flexion (RIII) comme mesure de transmission nociceptive spinale. En fait, le rôle de ce réflexe est de permettre le retrait de notre membre d'une stimulation nociceptive, et cela, avant même d'avoir ressenti la douleur. Il fonctionne grâce à un réseau polysynaptique complexe qui a été étudié en détail chez l'animal (Sherrington 1910).

Chez les humains, le RIII (voir Figure 5) est aussi largement utilisé dans les études portant sur la douleur. Pour ce faire, ce réflexe est habituellement provoqué expérimentalement en appliquant une stimulation électrique sur le nerf sural au niveau de la malléole latérale. L'amplitude de la réponse est mesurée avec un électromyogramme de

surface qui est placé au-dessus du chef court du biceps fémoral ipsilatéral (Sandrini et al. 2005). C'est d'ailleurs ce que nous avons utilisé dans le cadre des deux études présentées dans cette thèse. Le RIII survient à une latence particulière qui se situe entre 90 et 180 millisecondes post stimulation et est provoqué par des afférences nociceptives provenant des fibres A-delta (Bouhassira and Danziger 2006, Bouhassira et al. 1998, Coffin et al. 2004, Willer et al. 1989). La raison pour laquelle nous nous intéressons à cette réponse est parce que le seuil d'apparition du réflexe est généralement associé au seuil de perception de la douleur (Willer 1977). Par ailleurs, on note une corrélation entre la douleur et l'amplitude de la réponse RIII (Willer 1977).

Donc, plusieurs chercheurs se servent du réflexe de retrait en guise de mesure objective de la douleur chez les humains entre autres parce que son amplitude est corrélée avec l'intensité de la douleur rapportée (Andersen et al. 2001). Malgré cela, il ne s'agit pas d'un instrument permettant de mesurer l'expérience subjective de la douleur. En ce sens, plusieurs études trouvent plutôt une dissociation entre son amplitude et la perception douloureuse (Bouhassira et al. 2003, Danziger et al. 1998, Defrin et al. 2007, French et al. 2005, Piche et al. 2009, Terkelsen et al. 2004). Il n'en demeure pas moins qu'il constitue un outil permettant l'investigation de différents aspects du traitement de la douleur, les voies spinales et supraspinales impliquées dans la transmission et modulation de la douleur ainsi que les neurotransmetteurs impliqués dans le contrôle de la douleur. Par ailleurs, il est aussi utilisé pour clarifier la physiopathologie de certains syndromes douloureux chroniques ainsi que pour évaluer l'efficacité de traitements contre la douleur (Sandrini et al. 2005).

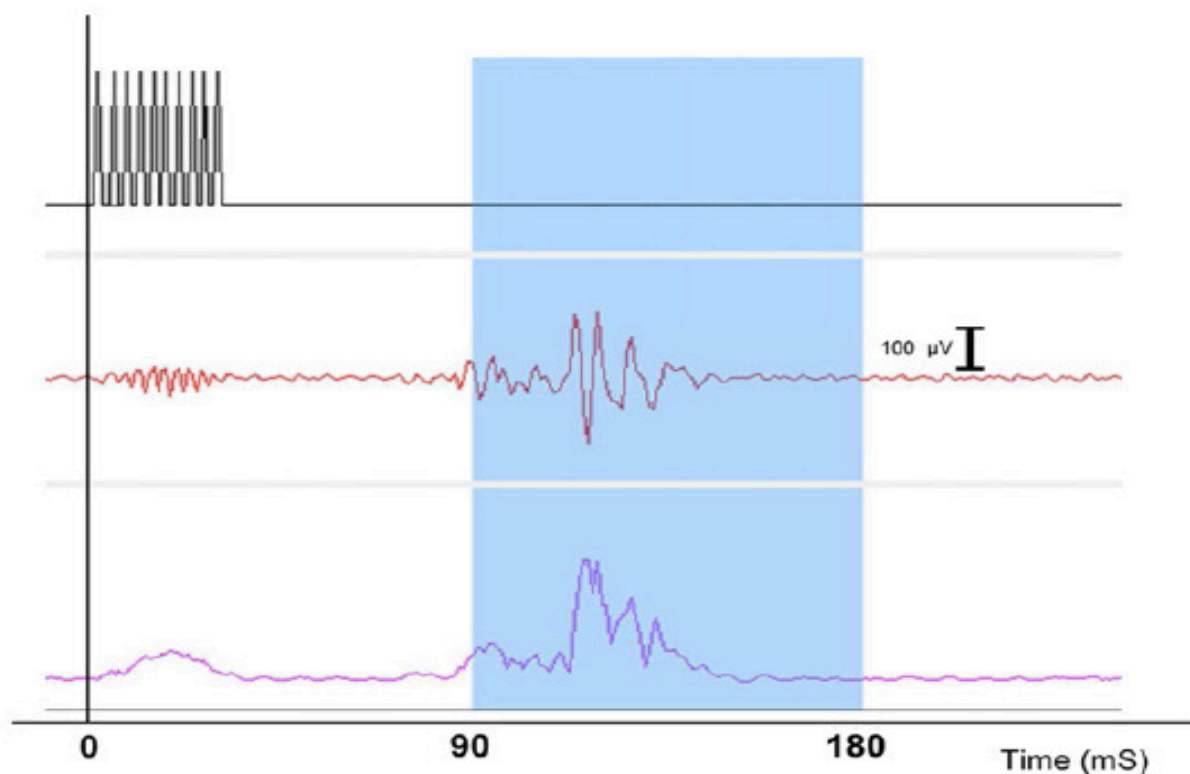


Figure 5. Exemple d'un réflexe RIII.

Potentiels évoqués

Dans la deuxième étude de cette thèse, nous avons utilisé l'enregistrement des potentiels évoqués à l'aide de l'électroencéphalogramme afin d'avoir une mesure de l'activité corticale lors de nos manipulations. En effet, il a été démontré dans la littérature que la contrestimulation nociceptive hétérotopique inhibe l'activation cérébrale engendrée par des stimulations électriques douloureuses appliquées au nerf sural (Chen et al. 1985, Dowman 2002, Goffaux et al. 2007). Nous avons enregistré les potentiels évoqués au niveau cérébral provoqués par les stimulations électriques douloureuses appliquées au niveau du nerf sural. Pour ce faire, nous avons enregistré l'activité au niveau de Cz qui est situé au centre du scalp. L'activité électrique générée a été spécifiquement capturée pour chaque stimulation électrique selon différentes composantes qui sont associées aux stimulations du nerf sural (Dowman 1994a). Nous avons analysé, soit les composantes somatosensorielles précoces P45 et N100 ainsi que les tardives N150 et P260. La P45 représenterait l'activité du cortex somatosensoriel primaire et n'est pas influencée par l'intensité du stimulus. Cependant, les composantes N100,

N150 et P260 augmentent lorsque la douleur augmente en intensité. Les composantes sont examinées selon des intervalles poststimulus spécifiques qui sont choisis puisqu'ils correspondent à une série de points durant laquelle les patrons d'activation topographiques sont stables (Dowman 1994b, Dowman and Darcey 1994).

Paradigme expérimental

Dans nos études, nous avons utilisé un paradigme de contrestimulation nociceptive hétérotopique (HNCS) et la première étude a permis de valider le protocole expérimental que nous avons mis au point afin d'étudier la modulation attentionnelle de l'hypoalgésie induite par HNCS. Normalement, les protocoles utilisés impliquent un stimulus nociceptif soutenu qui inhibe les processus nociceptifs et la douleur induits par un stimulus compétitif. Tel que mentionné dans les sections précédentes, l'attention est possiblement impliquée dans l'hypoalgésie induite par HNCS, quoique son effet serait indépendant. Les études précédentes qui ont vérifié ces hypothèses utilisaient majoritairement une tâche cognitive pour contrôler l'attention. Cependant, malgré le fait que ces tâches permettent d'évaluer le degré de distraction, elles sont peu représentatives de la distraction créée par la HNCS.

Pour remédier à ce problème, nous avons élaboré un paradigme qui teste précisément la modulation de la douleur par l'attention sélective ainsi que par HNCS, et ce, de manière séparée. Par ailleurs, il permet aussi d'évaluer la modulation attentionnelle de l'hypoalgésie induite par HNCS. Dans la première étude, le protocole expérimental comprenait deux sessions. Dans chacune des sessions, les participants recevaient quatre séries de stimulations électriques appliquées sur le nerf sural, dont l'intensité était ajustée à 120 % du seuil d'évocation du réflexe RIII. La douleur était modulée dans un premier temps par l'application d'une thermode froide non douloureuse sur le bras et dans un deuxième temps, par un sac de glace douloureux appliqué sur l'avant-bras. La direction de l'attention était manipulée entre ces sessions qui survenaient dans un ordre contrebalancé. Dans une session, les participants recevaient comme instruction de porter attention à la douleur induite par les chocs. Ils devaient ignorer le froid induit par la thermode (contrestimulation non nociceptive) ainsi que la douleur induite par le sac de glace. Pour s'assurer que leur attention était dirigée au maximum vers la

douleur des stimulations électriques, une évaluation subjective de la douleur leur était demandée toutes les trois stimulations. Dans une autre session, ils devaient toutefois porter attention à la contrestimulation non nociceptive et à la contrestimulation nociceptive et ignorer la douleur induite par les stimulations électriques. Pour ce faire, il leur était demandé d'évaluer l'intensité de la sensation froide induite par la thermode et la douleur induite par la contrestimulation nociceptive à chaque trois stimulations.

Pour la deuxième étude, nous avons ajouté une troisième session au protocole encore une fois contrebalancée. Il s'agissait d'une session contrôle qui était constituée de quatre blocs de stimulations électriques exactement comme les autres sessions, sans toutefois comporter de contrestimulation. Cela ajoutait en effet une plus-value à notre protocole en permettant de contrôler pour les effets temporels non spécifiques.

Présentation des études de la thèse

Dans le premier article de cette thèse, nous présenterons en détail la validation de notre protocole de modulation attentionnelle de l'hypoalgésie induite par la contrestimulation nociceptive. Nous discuterons de l'effet de l'attention sur la douleur et le réflexe RIII ainsi que de la modulation attentionnelle de l'analgésie induite par HNCS et de la transmission spinale nociceptive. Nous aborderons également les mécanismes possiblement impliqués.

Dans le deuxième article, nous comparerons l'efficacité de l'analgésie induite par l'attention sélective et par HNCS chez des participants atteints de lombalgie chronique non spécifique et des volontaires sains à l'aide de notre protocole validé dans l'étude 1. Par ailleurs, nous avons inclus des mesures de l'activité cérébrale en utilisant l'électroencéphalographie. Nous discuterons du fonctionnement de ces mécanismes chez des patients atteints de lombalgie chronique et des hypothèses pouvant expliquer la chronicisation de la douleur chez cette population.

Article 1

Top-down attentional modulation of analgesia induced by heterotopic noxious counter-stimulation.

Alexandra Ladouceur^{1-4,6,7}, Jessica Tessier^{1-4,6,7}, Benjamin Provencher^{1-4,6,7}, Pierre Rainville⁵⁻⁷ and Mathieu Piché^{2-4,6,7*}

1 Department of Psychology, 2 Department of Chiropractic, 3 Groupe de recherche en Neurosciences, 4 Groupe de recherche sur les affections neuromusculosquelettiques, Université du Québec à Trois-Rivières, Trois-Rivières, QC, Canada G9A 5H7; 5 Department of Stomatology, 6 Centre de recherche en neuropsychologie et cognition (CERNEC), 7 Centre de recherche, Institut universitaire de gériatrie de Montréal (CRIUGM), Université de Montréal, Montréal, QC, Canada H3T 1J4

Manuscript category: original article

Number of pages: 26

Total number of Figures: 3

Total number of Tables: 0

*Corresponding author:

Mathieu Piché, DC, PhD
Département de chiropratique
Université du Québec à Trois-Rivières
3351 boul. des Forges, C.P. 500
Trois-Rivières, Québec, Canada G9A 5H7
Telephone: 819-376-5011 Extension 3998
Fax: 819-376-5204
E-mail: Mathieu.Piché@uqtr.ca

Running title: Attentional modulation of HNCS analgesia

Key words: DNIC, descending modulation, RIII reflex, attention, CPM.

Abstract

Heterotopic noxious counter-stimulation (HNCS) by the application of a sustained noxious stimulus has been shown to inhibit nociceptive processes and decrease pain induced by a competing noxious stimulus. However, it is still not clear how attentional processes contribute to these effects. The main objective of this study was to compare the analgesic effects of HNCS in 2 sessions during which top-down attention was manipulated. Acute shock-pain and the nociceptive flexion reflex (RIII-reflex) were evoked by transcutaneous electrical stimulations of the right sural nerve in 4 blocks (15 stimuli/block): baseline, heterotopic innocuous counter-stimulation (HICS), HNCS and recovery. Counter-stimulation was applied on the left upper limb using a thermode (HICS) or a cold pack (HNCS). Attention was manipulated between sessions by instructing participants to focus their attention on shock-pain or counter-stimulation. Shock-pain ratings decreased significantly during counter-stimulation ($p < 0.001$) with stronger effects of HNCS vs. HICS in both sessions ($p < 0.01$). Furthermore, shock-pain inhibition during HNCS relative to baseline was stronger with attention focusing on counter-stimulation compared to attention focusing on shocks ($p = 0.015$). However, the relative decrease in pain ratings during HNCS vs HICS was not significantly affected by the direction of attention ($p = 0.7$). As for spinal nociceptive processes, RIII-reflex amplitude was significantly decreased during counter-stimulation ($p < 0.001$) with larger reductions during HNCS compared to HICS ($p = 0.03$). However, these effects were not altered by attention ($p = 0.35$). Together, these results demonstrate that top-down attention and HNCS produce additive analgesic effects. However, attentional modulation of HNCS analgesia appears to depend on supraspinal processes.

Introduction

Heterotopic noxious counter-stimulation (HNCS) by the application of a sustained noxious stimulus has been shown to inhibit nociceptive processes and decrease subjective pain ratings induced by a competing noxious stimulus (Chen et al. 1985, Jungkunz et al. 1983, Pertovaara et al. 1982, Roby-Brami et al. 1987, Talbot et al. 1987, Willer et al. 1984, Willer et al. 1989) (see also Bouhassira and Danziger 2006 for review). This analgesic response, also known as conditioned pain modulation (CPM) (Yarnitsky et al. 2010) is generally thought to reflect the activation of endogenous inhibitory pathways and, as an experimental model, has served to assess the integrity of pain regulatory systems in chronic pain patients (Coffin et al. 2004, Kosek and Hansson 1997, Lautenbacher and Rollman 1997, Piché et al. 2010, Pielsticker et al. 2005, Sandrini et al. 2006, Wilder-Smith et al. 2004). However, it is still not clear how attentional processes affect the analgesic response induced by HNCS.

Several studies in humans suggest that processes underlying HNCS analgesia involve diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) (Roby-Brami et al. 1987, Willer et al. 1984, Willer et al. 1989). Indeed, spinal nociceptive activity indexed by the nociceptive flexion reflex (RIII-reflex) can be strongly depressed by HNCS, and this modulation depends in part on a spinobulbospinal loop that comprises the caudal region of the medulla (Bouhassira et al. 1993, DeBroucker et al. 1990). Interestingly, recent studies have implicated higher-order brain processes in the induction or modulation of HNCS analgesia, including expectations (Goffaux et al. 2007) and pain catastrophizing (Goodin et al. 2009). Most relevant to the present study, some investigations have also assessed the contribution of distraction to HNCS analgesia. These studies yielded conflicting results but generally suggest that HNCS analgesia is independent of distraction, although it may be modulated by attentional processes in some conditions (Campbell et al. 2008, Edwards et al. 2003, Kakigi 1994, Lautenbacher et al. 2007, Moont et al. 2010, Staud et al. 2003b) (see also van Wijk and Veldhuijzen 2010 for review). For instance, in paradigms involving directed attention, some studies reported no effect of attention focussing on HNCS (Kakigi 1994), some reported increased analgesia with attention focussing on HNCS (Defrin et al. 2010), and others observed some effect of attention focussing in fibromyalgia patients but not in healthy volunteers (Staud et al. 2003a). Besides,

when HNCS was applied concomitantly to the performance of a visual task (distraction), HNCS analgesia was greater than that produced by each of these interventions alone (Moont et al. 2010). In this study, some participants did not present distraction analgesia although they reported pain reduction during HNCS. These results suggest that HNCS analgesia is independent of distraction and indicate that HNCS and distraction have additive analgesic effects. However, no study has yet examined whether this additivity involves descending modulation, or whether it is mediated by supraspinal processes independently of spinal cord activity. Indeed, recent studies have shown that in addition to descending modulation, supraspinal processes can also contribute to HNCS analgesia. For instance, phasic nociceptive responses in the amygdala can be regulated by the orbitofrontal cortex (Piché et al. 2009) and increased activation in the orbitofrontal cortex and amygdala preceding decreased activity in pain-related structures is associated with pain reduction during HNCS analgesia (Moont et al. 2011). Therefore, these processes could possibly contribute to HNCS analgesia independently of descending modulation.

The aim of the present work was to compare pain and RIII-reflex modulation evoked by HNCS in 2 sessions, in which attention was focused either on shock-pain (test stimulus) or on counter-stimulation (conditioning stimulus). Based on previous studies on attentional modulation of pain (Bushnell et al. 1984, Tracey et al. 2002, Valet et al. 2004), we hypothesized that manipulation of attention would alter the effects of HNCS on pain and RIII-reflex amplitude, consistent with the involvement of descending modulation.

Methods

Ethics approval

All experimental procedures conformed to the standards set by the latest revision of the Declaration of Helsinki and were approved by the Research Ethics Board of “Université du Québec à Trois-Rivières”. All participants gave written informed consent, acknowledging their right to withdraw from the experiment without prejudice and received compensation of \$20 per session for their travel expenses, time and commitment. The study consisted in

2 sessions of 90 min, including the determination of thresholds (pain and RIII-reflex) and the evaluation of pain and RIII-reflex modulation by HNCS and attention.

Study participants

Thirty-one healthy participants (15 men and 16 women; range 19-50 years; mean \pm SD: 24.5 ± 5.6 years) volunteered. They were recruited by advertisement on the campus of “Université du Québec à Trois-Rivières”. Participants were included if they were between 18 and 50 years old and were excluded if they had taken any medication within 2 weeks prior to the experiment, if they had a history of chronic pain, acute or chronic illness, or a psychiatric disorder.

Experimental design

This study relied on a within-subject design to examine the effects of HNCS and attention on acute shock-pain and RIII-reflex amplitude (Figure 6). HNCS was compared to a control heterotopic innocuous counter-stimulation (HICS) within each of the 2 experimental sessions, separated by a one to two weeks interval. Attention was manipulated across sessions by instructing participants to focus on the acute shock-pain stimulus or on competing counter-stimulation (HNCS or HICS).

Painful electrical stimulation (test stimulus)

Transcutaneous electrical stimulation (trains of 10 x 1-ms pulses at 333 Hz) was delivered with an isolated DS7A constant current stimulator (Digitimer Ltd., Welwyn Garden City, Hertfordshire, UK) triggered by a Grass S88 train generator (Grass Medical Instruments, Quincy, MA, USA) and controlled by computer with a stimulus presentation program (E-Prime2, Psychology Software Tools, Sharpsburg, PA, USA). Degreased skin over the retromaleolar path of the right sural nerve was stimulated by a pair of custom-made surface electrodes (1 cm²; 2 cm inter-electrode distance). The RIII-reflex threshold was determined using the staircase method (Willer 1977) including 4 series of stimuli of increasing and decreasing intensity. Each series always began with an intensity of 1 mA and was followed by increments of 1 mA, reaching a suprathreshold level between 15 and 25 mA (clearly above

threshold but adjusted individually to avoid severe pain). Stimulus intensity was then decreased by steps of 1 mA. After 4 of those series were completed, RIII-reflex amplitude was plotted against the stimulus intensity (recruitment curve) and threshold was defined as the intensity producing a clear response in at least 50% of trials (responses clearly above background EMG, as defined by the maximum artefact free EMG activity observed in the same post-stimulus interval (90-180ms) across all sub-threshold stimuli), which corresponds to at least 1.5 SD above mean background EMG. The intensity of stimulation was then adjusted individually at 120% of the RIII reflex threshold and remained constant for the remaining of the experiment.

Heterotopic noxious counter-stimulation (HNCS)

HNCS was produced by the application of a cold pack on the left forearm for 3 min (see 2.9 Experimental paradigm). This flexible bag (15 X 20 cm), filled with 500 ml of gel, covered most of the anterior forearm surface. When applied, the cold pack was approximately -12°C and produced moderate pain (see 3.1 Pain modulation).

Heterotopic innocuous counter-stimulation (HICS)

Innocuous cold stimulation was delivered with a 9 cm² contact thermode (Model TSA-2001, MEDOC Advanced Medical Systems, Ramat Yishai, Israel) applied on the anterior surface of the left forearm. Stimulation was continuous for 3 min (see 2.9 Experimental paradigm) with slight temperature changes every 10 s (16-17-18-19°C in pseudo-random order) to reduce the risk of sensory adaptation without introducing major shifts in sensory input. As innocuous stimuli do not typically trigger DNIC (Willer et al. 1989), this innocuous stimulus was used in both experimental sessions to control for potential non-specific effects of counter-stimulation. In the second session, the innocuous cold stimulus was further used to direct attention away from the shock-pain stimulus by asking subjects to rate the sensation of coolness (see 2.9 Experimental paradigm). Stimulus rating as a distraction task was preferred over other attentional tasks because it involves cognitive-evaluative processes that are more comparable to those presumably involved in the HNCS paradigm. Indeed, conditioning stimuli

in HNCS paradigms are applied heterotopically, therefore activating processes related to spatial attention towards a competing sensory signal.

Pain rating

A visual analog scale was shown to participants on a computer monitor to prompt the evaluation of pain caused by electrical stimulation and HNCS. It was placed horizontally and included the verbal anchors “no pain” and “worst pain imaginable” at the left and right extremities, respectively (Price et al. 1994). Innocuous cold was also rated on a similar scale that included the verbal anchors “no sensation” and “cold pain threshold” at the left and right extremities, respectively. Employing these scales, participants were instructed to rate their pain or cold sensation verbally when prompted (Figure 6), with numbers between 0 and 100 corresponding to the left and right anchors of the scale.

RIII-reflex measure and analyses

Electromyography (EMG) of the short head of the biceps femoris was recorded with a pair of surface electrodes (EL-508, Biopac Systems, Inc., Goleta, CA, USA). It was amplified 1,000 times, band pass filtered (100-500 Hz), sampled at 1,000 Hz (Biopac Systems, Inc.) and stored on a personal computer for off-line analyses. The raw EMG recordings were full-wave rectified and the resulting signal was used to quantify the amplitude of RIII-reflex to each shock by extracting the integral value between 90-180 ms after the stimulus onset (Bouhassira et al. 1998, Bouhassira et al. 2003, Coffin et al. 2004, Willer et al. 1989). This amplitude was normalized in percent change relative to the mean amplitude of the 3-min pre-baseline block for each shock. For group analyses, the mean of 15 responses in each block was calculated to compare experimental conditions and sessions (see 2.9 Experimental paradigm).

Experimental paradigm

Participants completed 2 sessions of 90 min on separate days. They lay comfortably in a supine position with knee flexion of approximately 120°. After threshold assessment in both sessions, a series of 90 electrical stimuli was delivered with an inter-stimulus interval varying between 6 and 15 s (Figure 6). The first 15 stimuli (familiarization) controlled for the rapid

habituation effect occasionally observed in some subjects. The following 15 stimuli (pre-baseline) confirmed RIII-reflex stability. The mean RIII-reflex amplitude of these responses was used to normalize (%) responses of subsequent blocks. Then, the following 60 stimuli were administered in 4 successive conditions of interest, baseline ($n = 15$), innocuous cold counter-stimulation ($n = 15$), noxious cold counter-stimulation ($n = 15$) and recovery ($n = 15$), which allowed the evaluation of changes in pain and RIII-reflex amplitude induced by the noxious counter-stimulation in both sessions.

Top-down focusing of attention was manipulated across the 2 sessions, counterbalancing their order across subjects. In 1 session, participants were instructed to focus their attention on shock-pain (attention to shock-pain), even when other stimuli were applied. They were prompted to rate shock-pain after each block of stimuli in the first 2 blocks (familiarization and pre-baseline) and every 3 shocks in the last 4 blocks (baseline to recovery). At the end of the fourth (HICS) and fifth (HNCS) blocks, participants were also prompted to rate the intensity of the cool sensation and cold pain, respectively (see 2.7 Pain rating). In the other session, they were instructed to focus their attention on HICS and HNCS (attention to counter-stimulation). During these 2 blocks, they were prompted every 3 shocks to rate the cool sensation (HICS) and cold pain (HNCS), respectively. At the end of each block, they were also prompted to rate shock-pain.

Statistical analyses

All results are expressed as mean \pm SD. The data were analyzed by Statistica v6.0 (Statsoft Inc., Chicago, IL, USA) with significance thresholds set to $p < 0.05$ (2-tailed). Pain and RIII-reflex modulation within and between sessions was assessed by 2-way repeated-measures ANOVA. Planned contrasts were then used to test a priori hypotheses and decompose significant effects of HICS and HNCS between sessions. Based on sphericity, the degrees of freedom were adjusted if required, using the Greenhouse-Geisser correction.

Based on the hypothesis that pain modulation reflects, at least in part, the activation of cerebrospinal modulatory pathways, individuals with larger RIII-reflex amplitude decreases

should also show larger analgesic effects. This correlation between the perceptual and spinal effect was examined across individuals for changes specifically related to attention and for changes specifically related to HNCS.

The "top-down attentional pain modulation" was calculated to reflect analgesic effects induced by shifting attention away from shock-pain and towards HICS. This occurred in the second session and can be obtained by contrasting pain ratings between baseline and HICS. Because nonspecific changes unrelated to attention may occur during HICS (which are measurable in the first session), changes in pain ratings between baseline and HICS in the first session were subtracted from those in the second session. Therefore, the calculation to obtain top-down attentional pain modulation is as follows: shock pain at baseline minus shock pain during HICS, for session 2 compared with session 1. For example, for a participant for which pain ratings changed from 51 to 49 from baseline to the HICS block in session 1 and from 50 to 38 from baseline to the HICS block in session 2, the attentional pain modulation would be: $(50-38) - (51-49) = 10$. With this calculation, positive scores denote analgesia specifically induced by shifting attention away from shock pain and towards HICS, after controlling for potential nonspecific effects occurring during HICS.

The analgesic effect specific to HNCS was calculated by the following formula: pain ratings during HICS minus HNCS in the attention to shock-pain session (session 1). Based on this index, larger values reflect a greater reduction in pain during HNCS compared to HICS, when subjects were requested to maintain their attention on shock-pain. These same calculations were made for the RIII reflex to obtain changes in RIII reflex amplitude specific to attention or to HNCS.

Based on the hypothesis that pain modulation by attention and HNCS reflects, at least in part, the activation of similar modulatory pathways, individuals with larger RIII or pain decreases to attentional modulation should also show larger analgesic effects to HNCS. This correlation (changes specifically related to attention vs. changes specifically related to HNCS – see above) was examined across individuals and separately for pain and RIII-reflex modulation.

Results

Pain modulation

Pain ratings were compared between blocks and across sessions by 2-way repeated-measures ANOVA (Figure 7). There was a main effect of BLOCK ($F(3, 90) = 28.0, p < 0.001$) and a main effect of SESSION ($F(1, 30) = 8.3, p < 0.01$). Interestingly, there was a significant interaction between BLOCK and SESSION ($F(3, 90) = 5.7, p < 0.01$). Planned contrasts revealed that when participants focussed their attention on shocks, HICS did not significantly affect shock-pain in comparison to baseline ($F(1, 30) = 2.0, p = 0.16$). On the other hand, when participants were instructed to rate innocuous cold stimuli (attention to counter-stimulation), shock-pain was strongly and significantly decreased ($F(1, 30) = 47.4, p < 0.001$). Moreover, this decrease was significantly different between sessions ($F(1, 30) = 14.9, p < 0.001$), indicating significant attentional modulation of pain. Importantly, the effect of attention could not be simply explained by the difference in number of shock-pain ratings in the attention to shock-pain session (1 every 3 shocks) vs. the attention to counter-stimulation session (1 per block of 15 shocks) as no significant difference in pain ratings was observed at baseline between sessions ($F(1, 30) = 0.2, p = 0.66$). This confirms that top-down attention focusing on competing HICS is sufficient to produce robust analgesia.

For the HNCS block, pain ratings were significantly lower in comparison to HICS in the attention to shock-pain session ($F(1, 30) = 11.0, p = 0.0015$) and in the attention to counter-stimulation session ($F(1, 30) = 14.7, p < 0.001$), indicating that HNCS was efficient in producing analgesia independently of attention. As for attentional modulation of HNCS analgesia, shock-pain inhibition during HNCS relative to baseline was stronger with attention focusing on counter-stimulation compared to attention focusing on shocks ($F(1, 30) = 6.3, p = 0.015$), suggesting a greater effect of HNCS when combined with distraction. However, the relative decrease in pain ratings during HNCS compared to HICS was not significantly affected by the direction of attention ($F(1, 30) = 0.1, p = 0.72$), indicating that distraction analgesia is additive to HNCS analgesia and not synergistic. Consistently, the sum of analgesic effects related to HNCS and those related to attention generally matched the overall analgesic effect induced by the combination of HNCS and attention (mean \pm SD: 14.9 ± 13.4

vs 18.0 ± 16.1 , respectively; $t(30) = 1.3$, $p = 0.19$). It is noteworthy that differences in HNCS analgesia between sessions could not be explained by differences in tonic cold pain as ratings were not significantly different between sessions (mean \pm SD: 55.3 ± 23.8 vs 59.8 ± 21.4 , respectively; $t(30) = 1.4$, $p = 0.17$).

RIII-reflex modulation

Electrical stimulation of the sural nerve produced a typical RIII-reflex response in EMG of the biceps femoris, occurring between 90-180 ms post-stimulus (see individual example in Figure 8A). In comparison to baseline, RIII-reflex amplitude was decreased by HICS and more strongly by HNCS, while it increased slightly during the recovery period (see individual example in Figure 8B). As for group analyses, mean RIII-reflex amplitude was compared between blocks and across sessions by 2-way repeated-measures ANOVA (see Figure 8C). There was a main effect of BLOCK ($F(3, 90) = 19.9$, $p < 0.001$) but no main effect of SESSION ($F(1, 30) = 0.9$, $p = 0.35$) and no interaction between BLOCK and SESSION ($F(3, 90) = 0.3$, $p = 0.83$). As for the significant main effect of BLOCK, planned contrasts revealed that HICS and HNCS significantly decreased RIII-reflex amplitude in comparison to baseline ($F(1, 30) = 25.9$, $p < 0.001$ and $F(1, 30) = 29.1$, $p < 0.001$, respectively). In addition, the decrease in RIII-reflex amplitude induced by HNCS was significantly greater in comparison to HICS ($F(1, 30) = 4.8$, $p = 0.032$), indicating a greater effect of HNCS on spinal nociceptive processes.

Post-conditioning effects of attention and HNCS on pain responses

Shock-pain ratings during the recovery period tended to increase relative to the preceding block (HNCS) but were lower than baseline in the attention to shocks session ($F(1, 30) = 9.7$, $p = 0.003$) and the attention to counter-stimulation session ($F(1, 30) = 44.9$, $p < 0.001$). Furthermore, the between-session effect of attention was maintained since pain ratings were lower relative to baseline in the attention to counter-stimulation session compared to the attention to shock-pain session ($F(1, 30) = 6.4$, $p = 0.014$). RIII-reflex amplitude was also lower during the recovery period in comparison to baseline ($F(1, 30) = 36.0$, $p < 0.001$), but there was no between-session effect (see 3.2 RIII-reflex modulation).

Correlation between pain and RIII-reflex modulation by attention and HNCS

To assess the correlation between changes in pain ratings and descending modulation, changes in pain ratings and RIII-reflex amplitude were examined by Pearson correlations. Analgesia specifically related to attention (see 2.10 Statistical analyses) was not associated with corresponding changes in RIII-reflex amplitude ($r = 0.10$, $p = 0.60$). In contrast, analgesia specifically related to HNCS (see 2.10 Statistical analyses) was coupled with decreased RIII-reflex amplitude ($r = 0.42$, $p = 0.020$).

Correlation between attention and HNCS effects

To assess correlations between analgesic effects specifically related to attention and HNCS (see 2.10 Statistical analyses), changes in pain ratings and RIII-reflex amplitude were examined by Pearson correlations. Changes in pain ratings specifically related to attention were not associated with changes in pain ratings specifically related to HNCS ($r = 0.09$, $p = 0.65$). Likewise, changes in RIII-reflex amplitude specifically related to attention were not associated with changes in RIII-reflex amplitude specifically related to HNCS ($r = 0.10$, $p = 0.59$).

Discussion

In the present study, the modulation of pain and RIII-reflex amplitude by HNCS was investigated using an experimental paradigm in which attention was manipulated across 2-sessions. The results indicate that manipulation of attention was efficient in inducing analgesic effects. As expected, HNCS also produced analgesic effects when attention was focused on shock-pain (test stimulus). Interestingly, analgesia was increased during HNCS when attention was focused on cold pain (HNCS stimulus). However, this additivity of attentional and HNCS analgesia was not associated with significantly greater inhibition of the RIII-reflex. Together, these results indicate that the overall analgesic effect of HNCS can be significantly altered by attention, but such modulation depends, at least in part, on supraspinal processes independent of descending modulation.

Effect of attention on shock-pain and spinal nociceptive processes

The manipulation of attention in this study was effective in producing analgesia. Indeed, shock-pain was significantly decreased during HICS compared to baseline when attention was focused on the coolness of HICS. Notably, the amplitude of the analgesic effect was quite robust with shock-pain inhibition of 10.3 pain rating units. This is generally consistent with the amplitude of analgesic effects reported in other studies on attentional modulation of pain (Bantick et al. 2002, Defrin et al. 2010, Miron et al. 1989, Tracey et al. 2002, Valet et al. 2004). In contrast, HICS did not produce significant pain modulation relative to baseline when attention was focused on shock pain, indicating that HICS itself did not evoke significant analgesic effects. These results are consistent with an earlier study on heterotopic counter-stimulation in which analgesic effects were observed only with thermal stimuli in the noxious range (Willer et al. 1989). However, attention did not significantly modulate RIII-reflex amplitude in the present experiment. Indeed, the interaction between BLOCK and SESSION was not statistically significant, although RIII-reflex amplitude decreased during HICS (in both sessions). This contrasts with some previous studies in which distraction modulated spinal nociceptive activity. In monkeys, the activity of wide-dynamic-range (WDR) trigeminothalamic neurons was significantly inhibited by distraction (Bushnell et al. 1984). In that experiment, monkeys redirected their attention away from the pain stimulus to perform a visual discrimination task. This manipulation decreased the pain-induced activity of WDR trigeminothalamic neurons, indicating that distraction is associated with descending inhibition of spinal nociceptive processes. Similar results were obtained in earlier studies on human showing a decrease in pain and RIII-reflex amplitude during distraction (Bathien 1971, Bathien and Hugelin 1969, Willer et al. 1979). In contrast, other investigations in humans have demonstrated that analgesia induced by distraction is associated with increased RIII-reflex amplitude (Edwards et al. 2006, Edwards et al. 2007, McIntyre et al. 2006, Roy et al. 2010, Terkelsen et al. 2004). These conflicting results may reflect distinct brain processes recruited by different distraction tasks, as suggested earlier (Bathien and Morin 1971). Alternatively, the same distraction task may have opposite effects on spinal nociceptive activity across subjects, depending on the state of pain modulatory systems providing tonic descending modulation. For instance, in subjects sustaining descending

facilitatory processes during baseline conditions, a shift of attention away from pain may decrease these active facilitatory processes, resulting in a clear decrease of spinal nociceptive activity. Conversely, in subjects sustaining descending inhibitory processes during baseline conditions, a shift of attention away from pain may suppress these active inhibitory processes, partially or completely overriding phasic descending inhibitory processes and resulting in no change or even a relative increase of spinal nociceptive activity. This idea is consistent with inter-individual differences in descending control of pain observed in a study on hypnotic analgesia, showing RIII-reflex inhibition in some participants and facilitation in others (Danziger et al. 1998). Although the effect of distraction on spinal nociceptive processes remains to be clarified, it is apparent from the present results and from previous studies that distraction induces robust analgesic effects. Importantly, the fact that distraction analgesia can occur without significant modulation of spinal nociceptive activity indicates that it can be produced, at least in part, by supraspinal processes independently of descending modulation.

Modulation of HNCS analgesia and spinal nociceptive processes by attention

Our investigation relied on a simple attention task involving attention focussing on shock-pain or counter-stimulation. While this paradigm has limitations, such as the lack of a performance measure of attention, it has several advantages. First, in classical HNCS, it is assumed that attention is focused either on the test stimulus or HNCS. Therefore, using experimental manipulation to direct attention to one or the other stimulus allows common procedures of typical HNCS studies to be retained and avoids introducing additional procedures not related to HNCS itself (e.g. the Stroop test). In addition, it can be presumed that the attentional task employed in this study activates cognitive-evaluative processes similar to those involved during HNCS, because the stimulus is cold, its temperature changes slightly during application, and rating involves paying attention to the corresponding sensation.

In the present study, shock-pain was significantly decreased by HNCS compared to HICS. In the attention to shock pain session, HICS did not induce analgesic effects. Therefore, the difference between HICS and HNCS reflects HNCS analgesia after controlling for

nonspecific (e.g. temporal) effects. It is noteworthy that the amplitude of HNCS analgesia was relatively modest with shock-pain inhibition of 6.7 pain rating units compared to HICS. In the attention to counter-stimulation session, distraction greatly enhanced HNCS analgesia. However, the specific effect of HNCS was comparable to that of the attention to shock pain session (shock-pain inhibition of 7.7 vs 6.7 pain rating units).

Together these results indicate that HNCS can produce analgesia independently of attention, but attentional processes can greatly alter the amplitude of pain modulation by adding to HNCS analgesia. Besides, the fact that distraction and HNCS analgesia are additive and not synergistic suggests that both interventions may depend on partly distinct mechanisms. These results are consistent with similar psychophysical studies on HNCS analgesia (CPM). For instance, additivity of HNCS and distraction analgesia has been observed during a visual task (Moont et al. 2010). In another study by Defrin et al. (2010), attention focussing on the HNCS stimulus also produced stronger analgesia than attention focussing on the test stimulus. Although two other studies showed no effect of attention on HNCS analgesia in healthy volunteers (Kakigi 1994, Staud et al. 2003b), it might be concluded that HNCS analgesia is independent of attention and that both interventions act through partly separable mechanisms. Accordingly, RIII-reflex amplitude was significantly modulated by HNCS while attention did not significantly affect its amplitude across sessions.

Study limitations

One limitation of this study is the lack of a performance measure allowing a quantification of attentional resources allocation during HNCS. A previous study has used a visual task to induce distraction from pain, allowing to document their performance by calculating the number of errors (Moont et al. 2010). In comparison to our methods, this has the advantage of insuring that participants did perform the distraction task correctly. Another limitation of this study is that HNCS was always preceded by HICS. However, this was necessary to prevent contamination of HICS effects by long lasting effects often occurring with HNCS. This is consistent with significant pain reduction and decreased RIII reflex amplitude during the recovery period. Although this may also indicate some degree of habituation, which cannot be completely ruled out, it is more likely that greater analgesia and

decreased RIII-reflex amplitude reflects persistent HNCS effects. This is consistent with the stability of pain ratings and RIII-reflex amplitude during the pre-baseline and baseline blocks. Lastly, one limitation inherent to this paradigm is that attention effects on shock-pain may be confounded with the number of shock-pain ratings across sessions (Figure 6). This implies that the reduction in shock-pain when attention is directed away from shock-pain may reflect the fewer ratings provided in that condition rather than, or in addition to, the effects of attention. However, it is not clear that the number of rating is sufficient to explain such effect as the pain reported in the baseline block was not affected by the differential number of ratings provided across sessions (Figure 7). In the recovery block, a slight difference was observed between sessions but this effect is more likely due to a residual analgesic effect of HNCS observed in the session where attention was directed to the counter-stimulation sensation.

Significance and future directions

The present results have important implications for the study of endogenous pain modulation mechanisms in healthy volunteers and in patients suffering from chronic pain. For instance, the present experiment clearly shows that attention can significantly alter the effect of HNCS used typically in investigations designed to test the integrity of endogenous pain modulation processes. Several studies indicate that patients suffering from various chronic pain syndromes present altered pain modulation processes (Coffin et al. 2004, Kosek and Hansson 1997, Lautenbacher and Rollman 1997, Piché et al. 2010, Pielsticker et al. 2005, Sandrini et al. 2006, Wilder-Smith et al. 2004). Considering that attention alters HNCS analgesia, it may be a serious confound in studies involving chronic pain patients. Indeed, although it is quite clear that pain modulation processes are altered in these patients, the role of attention needs to be specifically assessed, as it may greatly contribute to such deficits.

Conclusion

In conclusion, the present results clearly demonstrate that HNCS analgesia can be strongly influenced by attention. In addition, results suggest that additivity of attentional pain modulation to HNCS analgesia is mediated by supraspinal mechanisms. This warrants future studies to investigate the distinct brain mechanisms of distraction and HNCS.

ABBREVIATIONS

CPM: conditioned pain modulation; DNIC: diffuse noxious inhibitory controls; EMG: electromyography; HICS: heterotopic innocuous counter-stimulation; HNCS: heterotopic noxious counter-stimulation; PAG: periaqueductal gray matter; RIII-reflex: nociceptive flexion reflex; WDR: wide-dynamic-range

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Alexandra Ladouceur and Mathieu Piché contributed to the experimental design, data collection, analyses and interpretation, and manuscript writing. Pierre Rainville contributed to the experimental design, data interpretation, and manuscript writing. Jessica Tessier and Benjamin Provencher contributed to data collection and analyses, and read the final version of the manuscript. All experimental procedures were performed in the “Laboratoire de recherche en neurophysiologie” of “Université du Québec à Trois-Rivières” (UQTR).

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was funded by the UQTR Research Chair in Pain Neurophysiology held by Mathieu Piché. Alexandra Ladouceur and Jessica Tessier were supported by the “Fondation de recherche en chiropratique du Québec”, and Benjamin Provencher was supported by “Fonds de la recherche en santé du Québec” (FRSQ). The authors also thank Mr. Charles St-Pierre and Ms. Chloé Barré-Boisclair for their valuable help with the experimental procedures and data analyses. The authors have no financial or other relationships that might lead to a conflict of interest.

FIGURE LEGENDS

Figure 6. Experimental paradigm

Each participant underwent 2 experimental sessions, attention to shock-pain (top) and attention to counter-stimulation (bottom), including 6 blocks of 15 painful electrical stimuli (vertical black lines) delivered at varying intervals of 6-15 s over the right sural nerve. Heterotopic innocuous and noxious counter-stimulation (HICS and HNCS, respectively) were applied during the 4th and 5th blocks to test pain and RIII-reflex modulation (dark grey and pale grey blocks, respectively). In the attention to shocks session, participants were instructed to focus their attention on shocks and rate shock-pain at regular intervals (black arrows). In addition, they were instructed to rate the coolness of HICS and the pain induced by HNCS at the end of the respective blocks (grey and dotted black arrows, respectively). In the attention to counter-stimulation session, participants were instructed to focus their attention on counter-stimulation applied on their left upper limb (HICS or HNCS). They were instructed to rate HICS or HNCS at regular intervals (grey and dotted black arrows) and shock-pain at the end of each block (black arrows).

Figure 7. Modulation of pain ratings by HICS and HNCS

Group analysis of pain modulation by HICS and HNCS in the attention to shock-pain session and attention to counter-stimulation session ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ within sessions, # $p < 0.05$ and ### $p < 0.001$ between sessions.

Figure 8. RIII-reflex modulation by HICS and HNCS

A) Individual example of a single RIII-reflex in 1 subject, occurring between 90 and 180 ms post-stimulus. B) Individual example of RIII-reflex modulation by HICS and HNCS. Each vertical bar represents the amplitude of a single RIII-reflex. The numbers on the abscissa indicate the 4 different blocks of 15 stimuli. C) Group analysis of RIII-reflex modulation by HICS and HNCS. *** $p < 0.001$ compared to baseline; * $p < 0.05$ compared to HICS.

Figure 6.

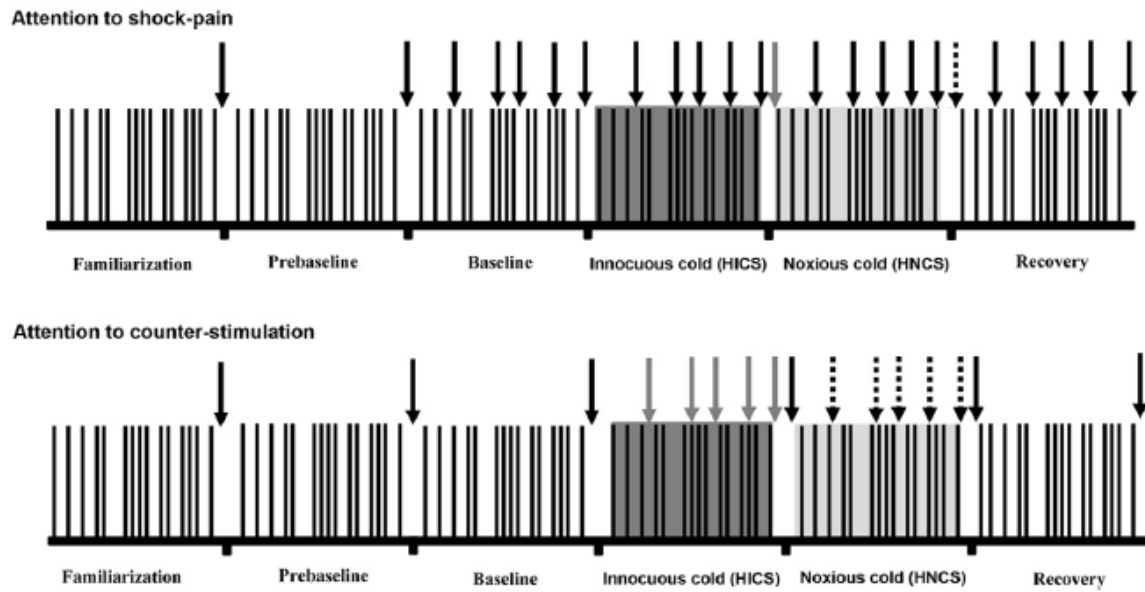


Figure 7.

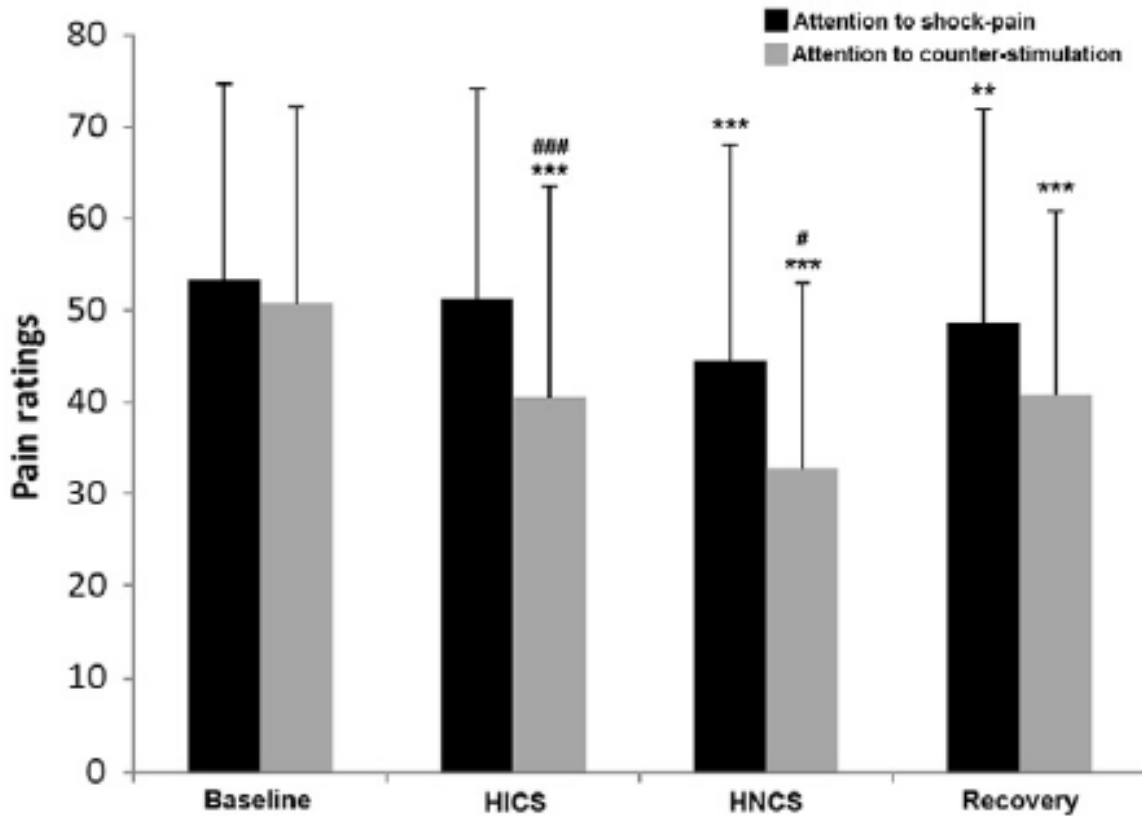
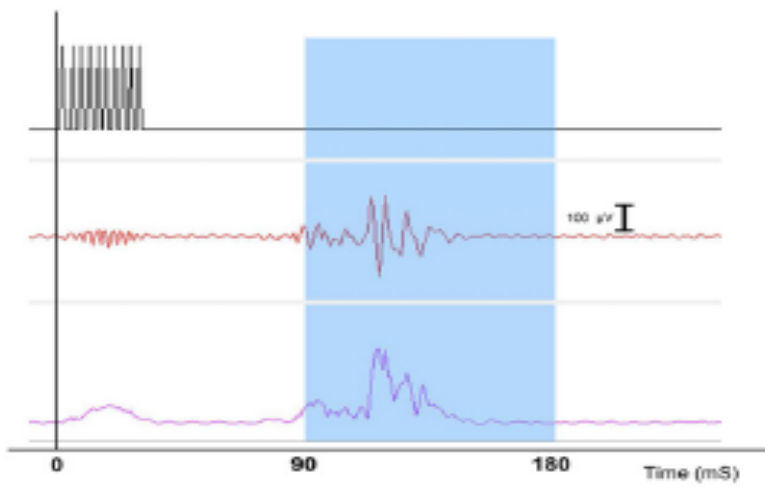
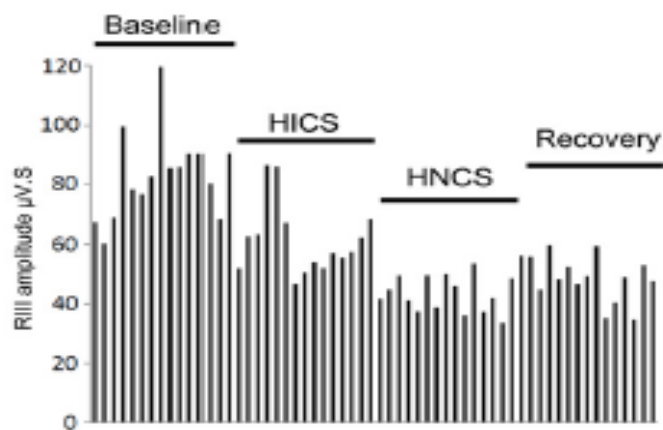


Figure 8.

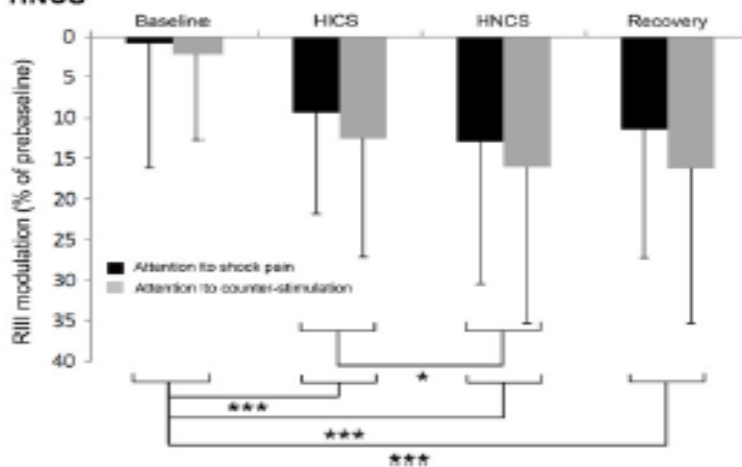
A) RIII-reflex example



B) Individual example: RIII-reflex modulation by HICS and HNCS



C) Modulation of RIII-reflex amplitude by HICS and HNCS



Reference list

- Bantick, S. J., Wise, R. G., Ploghaus, A., Clare, S., Smith, S. M. and Tracey, I. (2002). "Imaging how attention modulates pain in humans using functional MRI." Brain **125**: 310-319.
- Bathien, N. (1971). "Human spinal reflexes and attention levels." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **30**: 32-37.
- Bathien, N. and Hugelin, A. (1969). "Monosynaptic and polysynaptic reflexes in man during attention." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **26**: 604-612.
- Bathien, N. and Morin, C. (1971). "Study of human spinal reflexes during selective attention tests." J Physiol (Paris) **63**: 5A-6A.
- Bouhassira, D. and Danziger, N. (2006). "Investigation of brainstem: Descending pain modulation in animals and humans." Suppl Clin Neurophysiol **58**: 134-149.
- Bouhassira, D., Danziger, N., Attal, N. and Guirimand, F. (2003). "Comparison of the pain suppressive effects of clinical and experimental painful conditioning stimuli." Brain **126**: 1068-1078.
- Bouhassira, D., Le Bars, D., Bolgert, F., Laplane, D. and Willer, J. C. (1993). "Diffuse noxious inhibitory controls in humans: A neurophysiological investigation of a patient with a form of Brown-Sequard syndrome." Ann Neurol **34**: 536-543.
- Bouhassira, D., Sabate, J. M., Coffin, B., Le Bars, D., Willer, J. C. and Jian, R. (1998). "Effects of rectal distensions on nociceptive flexion reflexes in humans." Am J Physiol **275**: G410-G417.

- Bushnell, M. C., Duncan, G. H., Dubner, R. and He, L. F. (1984). "Activity of trigeminothalamic neurons in medullary dorsal horn of awake monkeys trained in a thermal discrimination task." J Neurophysiol **52**: 170-187.
- Campbell, C. M., France, C. R., Robinson, M. E., Logan, H. L., Geffken, G. R. and Fillingim, R. B. (2008). "Ethnic differences in diffuse noxious inhibitory controls." J Pain **9**: 759-766.
- Chen, A. C., Treede, R. D. and Bromm, B. (1985). "Tonic pain inhibits phasic pain: Evoked cerebral potential correlates in man." Psychiatry Res **14**: 343-351.
- Coffin, B., Bouhassira, D., Sabate, J. M., Barbe, L. and Jian, R. (2004). "Alteration of the spinal modulation of nociceptive processing in patients with irritable bowel syndrome." Gut **53**: 1465-1470.
- Danziger, N., Fournier, E., Bouhassira, D., Michaud, D., De Broucker, T., Santarcangelo, E., Carli, G., Chertock, L. and Willer, J. C. (1998). "Different strategies of modulation can be operative during hypnotic analgesia: A neurophysiological study." Pain **75**: 85-92.
- DeBroucker, T., Cesaro, P., Willer, J. C. and Le Bars, D. (1990). "Diffuse noxious inhibitory controls in man. Involvement of the spinoreticular tract." Brain **113**(Pt 4): 1223-1234.
- Defrin, R., Tsedek, I., Lugasi, I., Moriles, I. and Urca, G. (2010). "The interactions between spatial summation and DNIC: Effect of the distance between two painful stimuli and attentional factors on pain perception." Pain **151**(2): 489-495.
- Edwards, L., Ring, C., France, C. R., al'absi, M., McIntyre, D., Carroll, D. and Martin, U. (2007). "Nociceptive flexion reflex thresholds and pain during rest and computer game play in patients with hypertension and individuals at risk for hypertension." Biol Psychol **76**: 72-82.

- Edwards, L., Ring, C., McIntyre, D., Carroll, D., Clarke, R., Webb, O. and Martin, U. (2006). "Increases in arousal are associated with reductions in the human nociceptive flexion reflex threshold and pain ratings." Journal of Psychophysiology **20**: 259-266.
- Edwards, R. R., Fillingim, R. B. and Ness, T. J. (2003). "Age-related differences in endogenous pain modulation: A comparison of diffuse noxious inhibitory controls in healthy older and younger adults." Pain **101**: 155-165.
- Goffaux, P., Redmond, W. J., Rainville, P. and Marchand, S. (2007). "Descending analgesia - When the spine echoes what the brain expects." Pain **103**(1-2): 137-143.
- Goodin, B. R., McGuire, L., Allshouse, M., Stapleton, L., Haythornthwaite, J. A., Burns, N., Mayes, L. A. and Edwards, R. R. (2009). "Associations between catastrophizing and endogenous pain-inhibitory processes: sex differences." J Pain **10**: 180-190.
- Jungkunz, G., Engel, R. R., King, U. G. and Kuss, H. J. (1983). "Endogenous opiates increase pain tolerance after stress in humans." Psychiatry Res **8**: 13-18.
- Kakigi, R. (1994). "Diffuse noxious inhibitory control. Reappraisal by pain-related somatosensory evoked potentials following CO2 laser stimulation." J Neurol Sci **125**: 198-205.
- Kosek, E. and Hansson, P. (1997). "Modulatory influence on somatosensory perception from vibration and heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS) in fibromyalgia patients and healthy subjects." Pain **70**: 41-51.
- Lautenbacher, S., Prager, M. and Rollman, G. B. (2007). "Pain additivity, diffuse noxious inhibitory controls, and attention: A functional measurement analysis." Somatosens Mot Res **24**: 189-201.

- Lautenbacher, S. and Rollman, G. B. (1997). "Possible deficiencies of pain modulation in fibromyalgia." Clin J Pain **13**: 189-196.
- McIntyre, D., Edwards, L., Ring, C., Parvin, B. and Carroll, D. (2006). "Systolic inhibition of nociceptive responding is moderated by arousal." Psychophysiology **43**: 314-319.
- Miron, D., Duncan, G. H. and Bushnell, M. C. (1989). "Effects of attention on the intensity and unpleasantness of thermal pain." Pain **39**: 345-352.
- Moont, R., Crispel, Y., Lev, R., Pud, D. and Yarnitsky, D. (2011). "Temporal changes in cortical activation during conditioned pain modulation (CPM), a LORETA study." Pain **152**(7): 1469-1477.
- Moont, R., Pud, D., Sprecher, E., Sharvit, G. and Yarnitsky, D. (2010). "Pain inhibits pain mechanisms: Is pain modulation simply due to distraction?" Pain **150**: 113-120.
- Pertovaara, A., Kemppainen, P., Johansson, G. and Karonen, S. L. (1982). "Ischemic pain nonsegmentally produces a predominant reduction of pain and thermal sensitivity in man: A selective role for endogenous opioids." Brain Res **251**: 83-92.
- Piché, M., Arsenault, M., Poitras, P., Rainville, P. and Bouin, M. (2010). "Widespread hypersensitivity is related to altered pain inhibition processes in irritable bowel syndrome." Pain **148**: 49-58.
- Piché, M., Arsenault, M. and Rainville, P. (2009). "Cerebral and cerebrospinal processes underlying counterirritation analgesia." J Neurosci **29**: 14236-14246.
- Pielsticker, A., Haag, G., Zaudig, M. and Lautenbacher, S. (2005). "Impairment of pain inhibition in chronic tension-type headache." Pain **118**: 215-223.

- Price, D. D., Bush, F. M., Long, S. and Harkins, S. W. (1994). "A comparison of pain measurement characteristics of mechanical visual analogue and simple numerical rating scales." Pain **56**: 217-226.
- Roby-Brami, A., Bussel, B., Willer, J. C. and Le Bars, D. (1987). "An electrophysiological investigation into the pain-relieving effects of heterotopic nociceptive stimuli. Probable involvement of a supraspinal loop." Brain **110**(Pt 6): 1497-1508.
- Roy, M., Lebus, A., Peretz, I. and Rainville, P. (2010). "The modulation of pain by attention and emotion: A dissociation of perceptual and spinal nociceptive processes." Eur J Pain **15**: 641.e1-641.e10.
- Sandrini, G., Rossi, P., Milanov, I., Serrao, M., Cecchini, A. P. and Nappi, G. (2006). "Abnormal modulatory influence of diffuse noxious inhibitory controls in migraine and chronic tension-type headache patients." Cephalalgia **26**: 782-789.
- Staud, R., Cannon, R. C., Mauderli, A. P., Robinson, M. E., Price, D. D. and Vierck, C. J., Jr. (2003a). "Temporal summation of pain from mechanical stimulation of muscle tissue in normal controls and subjects with fibromyalgia syndrome." Pain **102**: 87-95.
- Staud, R., Robinson, M. E., Vierck, C. J., Jr. and Price, D. D. (2003b). "Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) attenuate temporal summation of second pain in normal males but not in normal females or fibromyalgia patients." Pain **101**: 167-174.
- Talbot, J. D., Duncan, G. H., Bushnell, M. C. and Boyer, M. (1987). "Diffuse noxious inhibitory controls (DNICs): Psychophysical evidence in man for intersegmental suppression of noxious heat perception by cold pressor pain." Pain **30**: 221-232.
- Terkelsen, A. J., Andersen, O. K., Molgaard, H., Hansen, J. and Jensen, T. S. (2004). "Mental stress inhibits pain perception and heart rate variability but not a nociceptive withdrawal reflex." Acta Physiol Scand **180**: 405-414.

- Tracey, I., Ploghaus, A., Gati, J. S., Clare, S., Smith, S., Menon, R. S. and Matthews, P. M. (2002). "Imaging attentional modulation of pain in the periaqueductal gray in humans." J Neurosci **22**: 2748-2752.
- Valet, M., Sprenger, T., Boecker, H., Willoch, F., Rummeny, E., Conrad, B., Erhard, P. and Tolle, T. R. (2004). "Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain--an fMRI analysis." Pain **109**: 399-408.
- van Wijk, G. and Veldhuijzen, D. S. (2010). "Perspective on diffuse noxious inhibitory controls as a model of endogenous pain modulation in clinical pain syndromes." J Pain **11**: 408-419.
- Wilder-Smith, C. H, Schindler, D., Lovblad, K., Redmond, S. M. and Nirkko, A. (2004). "Brain functional magnetic resonance imaging of rectal pain and activation of endogenous inhibitory mechanisms in irritable bowel syndrome patient subgroups and healthy controls." Gut **53**: 1595-1601.
- Willer, J. C. (1977). "Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man." Pain **3**: 69-80.
- Willer, J. C, Boureau, F. and Albe-Fessard, D. (1979). "Supraspinal influences on nociceptive flexion reflex and pain sensation in man." Brain Res **79**: 61-68.
- Willer, J. C., De Broucker, T. and LeBars, D. (1989). "Encoding of nociceptive thermal stimuli by diffuse noxious inhibitory controls in humans." J Neurophysiol **62**: 1028-1038.
- Willer, J. C., Roby, A. and LeBars, D. (1984). "Psychophysical and electrophysiological approaches to the pain-relieving effects of heterotopic nociceptive stimuli." Brain **107**(Pt 4): 1095-1112.

Yarnitsky, D., Arendt-Nielsen, L., Bouhassira, D., Edwards, R. R., Fillingim, R. B., Granot, M., Hansson, P., Lautenbacher, S., Marchand, S. and Wilder-Smith, O. (2010). "Recommendations on terminology and practice of psychophysical DNIC testing." Eur J Pain **14**: 339.

Article 2

INHIBITION OF PAIN AND PAIN-RELATED BRAIN ACTIVITY BY HETEROTOPIC NOXIOUS COUNTER-STIMULATION AND SELECTIVE ATTENTION IN CHRONIC NON-SPECIFIC LOW BACK PAIN.

Alexandra Ladouceur¹, Nabi Rustamov¹, Jean-Daniel Dubois², Jessica Tessier¹, Alexandre Lehmann³, Martin Descarreaux², Pierre Rainville⁴ and Mathieu Piché^{1*}

¹*Department of Chiropractic, Université du Québec à Trois-Rivières, Trois-Rivières, Qc, Canada G9A 5H7*

²*Department of Human Kinetics, Université du Québec à Trois-Rivières, Trois-Rivières, Qc, Canada G9A 5H7*

³*Department of Otolaryngology, Head & Neck Surgery, McGill University, Montreal, Qc, Canada, H3C 0G4*

⁴*Department of Stomatology, Université de Montréal, Montréal, Qc, Canada, H3T 1J4.*

Running title: Pain inhibition in chronic LBP

Key words: CPM, DNIC, SEP, HNCS, nociception, selective attention.

***Corresponding author:**

Mathieu Piché, DC, PhD

Professor of neurophysiology

Department of Chiropractic

CogNAC Research Group

Université du Québec à Trois-Rivières, 3351 boul. des Forges, C.P. 500, Trois-Rivières, Québec, Canada G9A 5H7

Ph.: 819-376-5011 Ext. 3998, Fax: 819-376-5204, E-mail: mathieu.piche@uqtr.ca, Web: www.uqtr.ca/cognac

Abstract

The aim of the present study was to assess inhibition of pain and somatosensory-evoked potentials (SEP) by heterotopic noxious counter-stimulation (HNCS) and by selective attention in patients with chronic non-specific LBP. Seventeen patients and age/sex matched controls were recruited (10 men, 7 women; mean age \pm SD: 43.3 ± 10.4 and 42.7 ± 11.1 , respectively). On average, patients with LBP reported pain duration of 7.6 ± 6.5 years, light to moderate disability ($19.3 \pm 5.7/100$) and low clinical pain intensity ($21.8 \pm 1.5/100$), while pain catastrophizing, state and trait anxiety and depressive symptoms were not significantly different between groups (all p 's > 0.05). HNCS and selective attention had differential inhibitory effects on pain and SEP, but no difference was observed between groups. Across both groups, HNCS decreased pain ($p = 0.06$) as well as the N100 and the N150 components of SEP (p 's < 0.001), while selective attention only decreased pain ($p < 0.01$) and the N100 ($p < 0.001$). In contrast, the P260 was decreased by HNCS only when attention was directed toward the HNCS stimulus ($p < 0.01$). This indicates that patients with the characteristics described above do not show altered pain inhibitory mechanisms involved in HNCS and selective attention. Importantly, this experiment was carefully designed to control for non-specific effects associated with the repetition of the test stimulus and the effect of an innocuous counter-stimulation. It remains to be determined if these results hold for patients with severe LBP and psychological symptoms or whether symptom severity may be associated with pain inhibition deficits.

ABBREVIATIONS

CPM: conditioned pain modulation; DNIC: diffuse noxious inhibitory controls; EMG: electromyography; HICS: heterotopic innocuous counter-stimulation; HNCS: heterotopic noxious counter-stimulation; PAG: periaqueductal gray matter; RIII-reflex: nociceptive flexion reflex; SEP: somatosensory-evoked potentials; WDR: wide-dynamic-range.

HIGHLIGHTS

- HNCS and selective attention had differential inhibitory effects on pain and SEP.
- HNCS decreased pain, the N100 and the N150.
- Selective attention only decreased pain and the N100.
- However, no difference was observed between patients with LBP and controls.

Introduction

Acute low back pain (LBP) is a costly health condition affecting up to 80% of individuals at least once over their lifetime (Manchikanti et al. 2009). In 5 to 10% of cases, acute pain persists and becomes chronic (Manchikanti et al. 2009). In these individuals, which represent 85% of patients with chronic LBP, the clinical condition is defined as chronic non-specific LBP (Deyo and Phillips 1996).

Although multiple factors are thought to be involved in chronic non-specific LBP, its pathophysiology remains unclear. Like other chronic pain conditions, one of the mechanisms that may contribute to LBP is the alteration of pain inhibition processes, including those involved in hypoalgesia induced by heterotopic noxious counter-stimulation (HNCS) (Coffin et al. 2004, Kosek and Hansson 1997, Lautenbacher and Rollman 1997, Piche et al. 2010, Pielsticker et al. 2005). HNCS hypoalgesia, also called conditioned pain modulation (CPM), has shown clinical relevance considering that the function of its underlying mechanisms has a predictive value for the development of postoperative chronic pain (Yarnitsky et al. 2008) and the efficacy of pain medication for the treatment of neuropathic pain (Yarnitsky et al. 2012). Experimentally, the integrity of pain mechanisms underlying HNCS hypoalgesia can be assessed by the application of tonic pain (HNCS/conditioning stimulus) to a distant body site during a series of painful phasic stimuli (test stimulus).

Although a consistent and reproducible deficit in HNCS hypoalgesia was reported in some chronic pain conditions, including fibromyalgia (de Souza et al. 2009, Goffaux et al. 2009, Johannesson et al. 2007, Julien et al. 2005, Lautenbacher and Rollman 1997, Normand et al. 2010, Staud 2009, Staud et al. 2003, Vierck 2006) and irritable bowel syndrome (Bouhassira et al. 2013, Coffin et al. 2004, Heymen et al. 2010, King et al. 2009, Piche et al. 2010, Piche et al. 2011, Piche et al. 2013, Wilder-Smith et al. 2004), assessment of HNCS hypoalgesia in patients with LBP led to mixed results. In one study, HNCS hypoalgesia was decreased in females but not in males with chronic LBP compared with controls (Correa et al. 2015). In another study, HNCS produced hyperalgesia instead of hypoalgesia in some participants and the proportion of such participants was greater in the group of patients with

chronic LBP compared with controls (Rabey et al. 2015). In contrast, other studies showed that patients with chronic LBP have similar HNCS hypoalgesia compared with controls (Dubois et al. 2016, O'Neill et al. 2014, Owens et al. 2015). Comparable pain inhibition was also reported in patients with LBP and controls in a study using a spatial summation protocol that triggers pain inhibition processes (Julien et al. 2005). Such divergent findings between studies may be explained, in part, by attentional processes, including selective attention. Accordingly, we reported that the net hypoalgesic effect of HNCS is smaller when participants are instructed to direct their attention towards the test stimulus as opposed to the conditioning stimulus (HNCS) (Ladouceur et al. 2012). Therefore, the inconsistent reduction in HNCS hypoalgesia reported in some chronic pain conditions, including LBP, may partly reflect a difference in the allocation of attention.

Accordingly, patients with chronic pain tend to present an attentional bias towards pain-related information compared with healthy controls (Beck et al. 2001, Crombez et al. 2013, Haggman et al. 2010, Pearce and Morley 1989, Pincus and Morley 2001, Roelofs et al. 2002, Schoth et al. 2012, Snider et al. 2000), especially those with greater fear of pain (Crombez et al. 1999a, Eccleston and Crombez 1999, Roelofs et al. 2002). This bias leads to increased selective attention towards pain (Asmundson et al. 1999, Crombez et al. 1999b, Peters et al. 2002), which in turn may lead to altered pain inhibition and play a role in chronic LBP (Haggman et al. 2010, Roelofs et al. 2005).

By its unpleasant and alarming features, pain captures attention. Disengaging selective attention from a painful stimulus in patients with a bias for pain information may then be affected because of the priority attributed to the painful stimulus relative to other stimuli in the environment. On one hand, a bias of selective attention towards pain sources in acute pain states allows a prompt detection of stimuli that may produce further damage (Roelofs et al. 2002). However, this adaptive behaviour becomes maladaptive in a chronic pain state by maintaining or exacerbating pain (Crombez et al. 1999a, Eccleston and Crombez 1999, Pincus and Morley 2001).

The aim of the present study was to assess inhibition of pain and pain-related brain activity (somatosensory-evoked potentials: SEP) by HNCS and selective attention in patients with chronic non-specific LBP. Based on the literature mentioned above, we expected a decrease in the inhibition of pain and pain-related brain activity by selective attention in patients with chronic LBP compared with controls. For HNCS hypoalgesia, conflicting results reported earlier prevent stating a strong hypothesis. However, we hypothesized that the deficit in HNCS hypoalgesia may be more readily observed in patients with LBP compared to healthy controls when attention is directed explicitly towards the test stimulus or the conditioning stimulus as instructed by the task, in all participants.

Experimental procedures

Ethical approval

All experimental procedures conformed to the standards set by the latest revision of the Declaration of Helsinki and were approved by the Research Ethics Board of “Université du Québec à Trois-Rivières”. All participants gave written informed consent, acknowledging their right to withdraw from the experiment without prejudice and received compensation of \$ 50 for their travel expenses, time and commitment. The study consisted in 3 sessions of 120 minutes during which participants filled questionnaires and completed the experimental protocol. Participants from both groups were recruited by advertisement in the local newspaper and on the campus of “Université du Québec à Trois-Rivières”.

Study participants

Participants with chronic non-specific low back pain

Seventeen patients with chronic non-specific LBP were recruited (10 men and 7 women; range 24-55 years; mean \pm SD: 43.3 \pm 10.4). Patients with chronic LBP were examined by a chiropractor and were included if they were between 18 and 60 years old and suffered from non-specific low back pain for at least one year. They were excluded if they had any neurological disorder, a history of disc herniation, neurological symptoms associated with

their back pain or the presence of a major scoliosis (> 20). They were also excluded if they were diagnosed with clinical depression, anxiety or other psychiatric disorders.

Control Participants

Seventeen age and sex matched control participants (10 men and 7 women; range 24-55 years; mean \pm SD: 42.7 ± 11.1) were included in the study. They were excluded if they had taken any analgesic medication within 2 weeks prior to the experiment and if they had a history of acute or chronic pain, acute or chronic illness, or a psychiatric disorder.

Questionnaires

All participants fulfilled validated questionnaires before each session of the experimentation, including the IASTA-Y (State and Trait anxiety) (Gauthier and Bouchard 1993), the PCS (Pain catastrophizing scale) (French et al. 2005) and the BDI-II (Beck Depression Inventory) (Beck et al. 1998). Patients with LBP also fulfilled the Oswestry disability Index questionnaire (Denis and Fortin 2012) and rated their clinical low back pain using a visual analogue scale.

Experimental design

This study relied on a mixed model design to compare the effects of HNCS and selective attention on responses to a test stimulus producing acute pain. Pain ratings, RIII-reflex and SEP amplitude were compared between patients with chronic non-specific LBP and healthy controls (see Figure 9). In each of the three counterbalanced sessions, a series of 60 electrical stimuli was delivered with an inter-stimulus interval varying between 6 and 15 s. The 60 stimuli were administered in 4 successive conditions of 140-second duration each: baseline ($n = 15$), innocuous cold counter-stimulation (HICS) ($n = 15$), noxious cold counter-stimulation (HNCS) ($n = 15$) and recovery ($n = 15$). HNCS was compared with HICS within two experimental sessions during which attention was manipulated by instructing participants to focus their attention on the test stimulus (sural shock pain) or on the competing counter-stimulation (HNCS or HICS). A third session during which only the test stimulus was

delivered was used as a control to assess and control for non-specific temporal effects on shock-pain and pain-related anxiety, SEP and RIII-reflex amplitude.

Painful electrical stimulation (test stimulus)

Participants were comfortably seated in a reclining chair for the duration of the experiment. Transcutaneous electrical stimulation (trains of 10 x 1-ms pulses at 333 Hz) was delivered with an isolated DS7A constant current stimulator (Digitimer Ltd., Welwyn Garden City, Hertfordshire, UK) triggered by a Grass S88 train generator (Grass Medical Instruments, Quincy, MA, USA) and controlled by a computer with a stimulus presentation program (E-Prime2, Psychology Software Tools, Sharpsburg, PA, USA). Degreased skin over the retromalleolar path of the right sural nerve was stimulated by a pair of custom-made surface electrodes (1 cm²; 2 cm inter-electrode distance). The RIII-reflex threshold was determined using the staircase method (Ladouceur et al. 2012, Willer 1977) including 4 series of stimuli of increasing and decreasing intensity. Each series always began with an intensity of 1 mA and was followed by increments of 1 mA, reaching a suprathreshold level clearly above threshold but adjusted individually to avoid severe pain. Stimulus intensity was then decreased by steps of 1 mA. After 4 of these series were completed, RIII-reflex amplitude was plotted against the stimulus intensity (recruitment curve) and threshold was defined as the intensity producing a clear response in at least 50% of trials (responses clearly above background EMG, as defined by the maximum artefact free EMG activity observed in the same post-stimulus interval (90-180 ms) across all sub-threshold stimuli). The intensity of stimulation was then adjusted individually at 120% of the RIII reflex threshold and remained constant for the remaining of the experiment.

Heterotopic noxious counter-stimulation (HNCS)

HNCS was produced by the application of a cold pack on the left forearm for 3 min, as described previously (Ladouceur et al. 2012). This flexible bag (15 X 20 cm), filled with 500 ml of gel, covered most of the anterior forearm surface. When applied, the cold pack was approximately -12°C and produced moderate pain.

Heterotopic innocuous counter-stimulation (HICS)

Innocuous cold stimulation was delivered with a 9 cm² contact thermode (Model TSA-2001, MEDOC Advanced Medical Systems, Ramat Yishai, Israel) applied on the anterior surface of the left arm. Stimulation was continuous for 3 min with slight temperature changes every 10 s (16-17-18-19°C in pseudo-random order) to reduce the risk of sensory adaptation without introducing major shifts in sensory input and bottom-up effects. As innocuous stimuli do not typically trigger diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) (Willer et al. 1989), the cold thermode was used to control for potential non-specific effects of counter-stimulation. In the attention-to-counter-stimulation session, the innocuous cold stimulus was further used to direct attention away from the shock-pain stimulus by asking subjects to rate the sensation of coolness. Rating the counter-stimulation sensation to direct selective attention was preferred over other attentional tasks because it involves cognitive-evaluative processes that are more comparable to the rating of the test stimulus typically used to assess HNCS analgesia. Indeed, conditioning stimuli in HNCS paradigms are applied heterotopically, therefore activating processes related to spatial attention towards a competing sensory signal.

Pain and pain-related anxiety ratings

Two different visual analogue scales were shown to participants on a computer monitor to prompt the evaluation of pain and anxiety caused by electrical stimulation and HNCS. They were placed horizontally and included the verbal anchors “no pain” or “no anxiety” and “worst pain imaginable” or “worst anxiety imaginable” at the left and right extremities, respectively (Price et al. 1994). Innocuous cold was also rated on a similar scale that included the verbal anchors “no sensation” and “cold pain threshold” at the left and right extremities, respectively. Employing these scales, participants were instructed to rate their pain, pain-related anxiety or cold sensation verbally when prompted, with numbers between 0 and 100 corresponding to the left and right anchors of the scale.

RIII-reflex measure and analyses

Electromyography (EMG) of the short head of the biceps femoris was recorded with a pair of surface electrodes (EL-508, Biopac Systems, Inc., Goleta, CA, USA). It was

amplified 1000 times, band pass filtered (10-500 Hz), sampled at 1000 Hz (Biopac Systems, Inc.) and stored on a personal computer for off-line analyses. The EMG signal was full-wave rectified and integrated (10 ms) and the resulting signal was used to quantify RIII-reflex amplitude to each shock by extracting the integral value between 90-180 ms after the stimulus onset (Bouhassira et al. 1998, Bouhassira et al. 2003, Coffin et al. 2004, Ladouceur et al. 2012, Piche et al. 2010, Willer et al. 1989). This amplitude of RIII response was normalized into T-scores (T-mean = 50 and SD = 10) based on the distribution of amplitude of the 60 responses acquired across the 4 blocks within each session (Baseline, HICS, HNCS and recovery). The 15 values of each block were then averaged for statistical analysis. Data from four controls had to be excluded from RIII-reflex analyses because it could not be evoked below the subject's pain tolerance level.

Somatosensory-evoked potentials

Somatosensory-evoked potentials were recorded with 5 electrodes (C3, C4, Cz, Fz and Pz) with a right ear reference. Electro-oculographic activity (EOG) was also recorded using a pair of electrodes placed at the outer canthi of both eyes to record horizontal EOG (HEOG) and a pair of electrodes placed above and below the right eye to record vertical EOG (VEOG). EEG and EOG data were analyzed in MATLAB (Mathworks, Nattick, MA, USA) using EEGLAB version 10.2.2.4b. The data were down-sampled to 250 Hz and filtered offline using an FIR filter with the lower edge of the frequency pass band at 0.5 Hz and a higher edge of the frequency pass band at 30 Hz. Data was screened for extreme values, as well as for infrequent and unstereotyped artifacts using the inbuilt probability function (`pop_jointprob`) with a threshold of 3 SD. For further artifact attenuation, Infomax independent component analysis (ICA) was applied. Artifacts were identified using the EEGLAB-Runica function, and ICs found to reflect blinks, lateral eye movements, muscle-related and cardiac artifacts were removed from the data. Following ICA-based artifact attenuation, SEP were time-locked to the right sural nerve stimulation, baseline-corrected between -100 ms and 0 prior to the right sural nerve stimulation and averaged for each condition. The amplitude of sural SEP was quantified using the mean amplitude between two fixed latencies (P45: 45–55 ms post-stimulus; N100: 90–120 ms post-stimulus; N150: 135–150 ms post-stimulus; P260: 280–350 ms post-stimulus).

Data from two controls and one patient had to be excluded from EEG data analyses because of poor EEG signal quality.

Statistical analyses

Means and SEM were calculated for all variables and results are expressed as such unless specified. Statistical analyses were performed with Statistica (Dell Inc. 2016. Dell Statistica version 13) with a significance threshold of $p \leq 0.05$. Data distribution was assessed for normality with the Kolmogorov-Smirnov test. Sphericity was assessed with Mauchly's test and corrected with the Greenhouse-Geisser correction when appropriate. Pain modulation, RIII-reflex modulation and modulation of SEP components between groups across sessions and conditions were assessed using mixed ANOVAs with groups as between-subject factor and sessions as well as condition blocks as within-subject factors. Planned contrasts were then used to decompose significant effects and test a priori hypotheses for hypoalgesic effects of HNCS and selective attention. Because analyses of pain and pain-related anxiety ratings yielded very similar results, data for pain-related anxiety is not presented. Pain-related anxiety results did not bring additional information and did not change any conclusion of the study. The associations between clinical measures in patients with LBP and the effects produced by HNCS and selective attention were analyzed with Pearson correlations.

Results

Participants' characteristics

Characteristics of patients with LBP and age/sex matched controls are reported in Table 1. On average, patients with LBP reported light to moderate disability ($19.3 \pm 5.7/100$), low clinical pain intensity (21.8 ± 1.5) and pain duration of 7.6 ± 6.5 years. For the body mass index (BMI) and psychological variables, including pain catastrophizing, state and trait anxiety as well as depressive symptoms, groups were not significantly different (all p 's > 0.05). Shock pain threshold was marginally or significantly higher in patients with LBP compared with controls for the 3 sessions ($p = 0.08$, $p = 0.002$ and $p = 0.001$). However, RIII-reflex threshold was comparable between groups for the 3 sessions (all p 's ≥ 0.2).

Besides, cool sensation and cold pain produced by HICS and HNCS, respectively, were not significantly different between groups (all p 's ≥ 0.3).

Pain inhibition by HNCS and selective attention

Shock-pain ratings were compared between groups across sessions and experimental blocks by a mixed ANOVA (see Table 2). Pain inhibition was not significantly different between groups across sessions and blocks (Group x Session x Block interaction: $F_{6,192} = 0.2$, $p = 0.98$; $\eta^2 < 0.01$). However, pain inhibition was different between sessions across blocks (Session x Block interaction: $F_{6,192} = 5.9$, $p < 0.001$; $\eta^2 = 0.16$; see Figure 10). This interaction was decomposed using planned contrasts to test *a priori* hypotheses.

In the control session, a gradual decrease in pain was observed during the third and fourth blocks compared with the baseline block ($p = 0.08$ and $p = 0.001$, respectively), indicating a non-specific decrease of shock pain with time.

In the attention-to-shock session, pain was not significantly decreased by HICS compared with baseline when compared with the corresponding contrast in the control session ($p = 0.2$), indicating a lack of pain inhibition by heterotopic non-painful cold stimulation, as expected. However, HNCS decreased pain compared with HICS and this pain inhibition was greater compared with the corresponding contrast in the control session, although this difference did not reach the 2-tail significance threshold ($p = 0.06$). This suggests that HNCS produced a hypoalgesic effect after accounting for the habituation effect observed in the control session. Also, pain was not significantly decreased during the recovery block compared with the HICS block in comparison to changes for the corresponding contrast in the control session ($p = 0.75$). This indicates that HNCS hypoalgesia did not persist after HNCS was removed, after accounting for the habituation effect observed in the control session.

In the attention-to-counter-stimulation session, pain was decreased by HICS compared with baseline and this pain inhibition was significantly greater compared with the corresponding contrast in the attention-to-shock session ($p = 0.008$). This indicates that

selective attention directed away from the shock produced hypoalgesic effects on shock pain after accounting for non-specific effects that may be induced by the innocuous cold counter-stimulation (although this effect was not significant).

Lastly, HNCS produced similar pain inhibition compared with baseline when attention was focussed on either shock or HNCS ($p = 0.18$), indicating that HNCS and selective attention did not produce significant additive pain inhibition in this study.

Heterotopic innocuous and noxious counter-stimulation ratings

The sensation produced by the counter-stimulation stimulus was also compared between groups and sessions. Although no group difference was observed for HNCS-induced cold pain and HICS-induced cold sensation (see Table 1), higher cold pain ratings were reported when attention was focussed on HNCS compared with attention focussed on the shock for both groups combined (59.8 ± 4.0 vs 42.0 ± 4.2 , $p < 0.001$). For HICS, the cold sensation was not significantly different when attention was focussed on the shock or on HICS ($p = 0.8$), indicating no significant modulation of the non-painful cold sensation by selective attention. Moreover, no difference was observed between groups for the effect of attention on HNCS cold pain or HICS cold sensation (interaction: both p 's = 0.9).

Modulation of pain-related brain activity

The mean amplitude of the four components of sural SEP (P45, N100, N150 and P260) measured at Cz was compared between groups across sessions and blocks using mixed ANOVAs. The grand averages of SEP are presented in Figure 11, in which the four components are also shown (top left panel). The comparison of amplitude between groups across blocks and sessions for the four components is also reported in Table 2 and Figure 12.

P45 mean amplitude

The P45 mean amplitude was not significantly different between groups across sessions and blocks (Group x Session x Block interaction: $F_{6,174} = 2.2$, $p = 0.07$; $\eta p^2 = 0.07$) or

between sessions across blocks when combining participants from both groups (Session x Block interaction: $F_{6,174} = 0.5$, $p = 0.8$; $\eta p = 0.02$; see Table 2).

N100 mean amplitude

The N100 mean amplitude was not significantly different between groups across sessions and blocks (Group x Session x Block interaction: $F_{6,174} = 1.7$, $p = 0.16$; $\eta p = 0.06$) but was significantly different between sessions across blocks (Session x Block interaction: $F_{6,174} = 9.1$, $p < 0.001$; $\eta p = 0.24$; see Figure 12A). This interaction was decomposed using planned contrasts to test *a priori* hypotheses.

In the control session, the N100 was not significantly different in the second, third and fourth blocks compared with the baseline block (all p 's > 0.6), showing a lack of non-specific changes in N100 amplitude with time.

In the attention-to-shock session, the decrease in N100 amplitude by HICS compared with baseline did not reach significance when compared to the corresponding contrast in the control session ($p = 0.08$), indicating a lack of detectable N100 inhibition by heterotopic non-painful cold stimulation. However, HNCS decreased the N100 amplitude compared with HICS, and this inhibition was greater compared with the corresponding contrasts in the control session ($p < 0.001$). This indicates that HNCS decreased of N100 amplitude after accounting for non-specific changes in the control session, in accordance with the HNCS hypoalgesia reported above. Also, N100 amplitude was not significantly decreased during the recovery block compared with the HICS block in comparison to the change for the corresponding contrast in the control session ($p = 0.08$). This suggests that N100 inhibition by HNCS did not persist when HNCS was removed, after accounting for non-specific changes in the control session (although not significant).

In the attention-to-counter-stimulation session, N100 amplitude was decreased by HICS compared with baseline and this N100 inhibition was greater compared with the corresponding contrast when attention was focussed on the shock ($p = 0.004$). This indicates

that selective attention inhibited the N100, after accounting for non-specific effects that may be induced by the innocuous cold counter-stimulation.

Lastly, HNCS produced similar N100 inhibition compared with baseline when attention was focussed on either shock or HNCS ($p = 0.3$), indicating that HNCS and selective attention did not produce significant additive N100 inhibition.

N150 mean amplitude

The N150 mean amplitude was not significantly different between groups across sessions and blocks (Group x Session x Block interaction: $F_{6,174} = 2.2$, $p = 0.064$; $\eta^2_p = 0.07$) but was significantly different between sessions across blocks (Session x Block interaction: $F_{6,174} = 5.5$, $p < 0.001$; $\eta^2_p = 0.16$; see Table 2 and Figure 12B). This interaction was decomposed using planned contrasts to test *a priori* hypotheses.

In the control session, the N150 was not significantly different in the second, third and fourth blocks compared with the baseline block (all p 's > 0.1), showing a lack of non-specific changes in N150 amplitude with time.

In the attention-to-shock session, N150 amplitude was not significantly decreased by HICS compared with baseline in comparison to the corresponding contrast in the control session ($p = 0.23$), indicating a lack of N150 inhibition by heterotopic non-painful cold stimulation. However, HNCS decreased the N150 amplitude compared with HICS and this N150 inhibition was greater compared with the corresponding contrast in the control session ($p < 0.001$). This indicates that HNCS decreased the N150 amplitude, after accounting for non-specific changes in the control session, in accordance with the HNCS hypoalgesia reported above. Also, the N150 amplitude was not significantly decreased during the recovery block compared with the HICS block in comparison to changes for the corresponding contrast in the control session ($p = 0.08$). This indicates that N150 inhibition by HNCS did not persist significantly after HNCS was removed, after accounting for non-specific changes in the control session.

In the attention-to-counter-stimulation session, the N150 amplitude was not significantly decreased by HICS compared with baseline in comparison to the corresponding contrast when attention was focussed on the shock ($p = 0.09$). This indicates that selective attention did not significantly inhibit the N150 component.

Lastly, HNCS produced similar N150 inhibition compared with baseline when attention was focussed on either shock or HNCS ($p = 0.8$), indicating that HNCS and selective attention did not produce a significant additive inhibition of the N150 component.

P260 mean amplitude

The P260 was not significantly different between groups across sessions and blocks (Group x Session x Block interaction: $F_{6,174} = 0.39$, $p = 0.88$; $\eta p = 0.01$) but was significantly different between sessions across blocks (Session x Block interaction: $F_{6,174} = 2.9$, $p = 0.011$; $\eta p = 0.09$; see Figure 12C). This interaction was decomposed using planned contrasts to test *a priori* hypotheses.

In the control session, the P260 was not significantly different in the second, third and fourth blocks compared with the baseline block (all p 's > 0.5), showing a lack of non-specific changes in P260 amplitude with time.

In the attention-to-shock session, P260 amplitude was not significantly decreased by HICS compared with baseline when compared with the corresponding contrast in the control session ($p = 0.7$), indicating a lack of P260 inhibition by heterotopic non-painful cold stimulation. Moreover, HNCS did not significantly decrease the P260 amplitude compared with HICS when compared with the corresponding contrast in the control session ($p = 0.9$). This indicates that HNCS did not produce a specific decrease of P260 amplitude.

In the attention-to-counter-stimulation session, the P260 amplitude was not significantly decreased by HICS compared with baseline in comparison to the corresponding

contrast when attention was focussed on the shock ($p = 0.3$). This indicates that selective attention did not produce a specific inhibition of the P260 component.

Lastly, HNCS produced a significantly greater P260 inhibition compared with baseline when attention was focussed on HNCS compared with the shock ($p = 0.008$), indicating that P260 inhibition occurred only when combining selective attention and HNCS, while neither intervention was effective alone.

RIII-reflex

RIII-reflex amplitude was compared between groups, across experimental blocks and sessions by a mixed ANOVA (see Table 2). It was not significantly different between groups across sessions and blocks (Group x Session x Block interaction: $F_{6,168} = 1.8$, $p = 0.11$; $\eta^2_p = 0.06$). Also, it was not significantly different between sessions across blocks (Session x Block interaction: $F_{6,168} = 1.4$, $p = 0.2$; $\eta^2_p = 0.05$). This indicates that selective attention and HNCS did not produce significant effects on RIII-reflex amplitude in the present experimental conditions.

Correlation analyses

The associations between clinical measures in patients with LBP and the effects produced by HNCS and selective attention were analyzed with Pearson correlations. Weaker inhibition of the N100 by HNCS was associated with longer LBP duration ($R^2 = 0.27$, $p = 0.048$) while weaker inhibition of the N100 by selective attention was associated with higher state and trait anxiety ($R^2 = 0.67$, $p < 0.001$ and $R^2 = 0.70$, $p < 0.001$, respectively). No other significant association was observed and the associations with anxiety were not significant in controls ($R^2 < 0.01$, $p > 0.7$).

Discussion

The main results of this study indicate that HNCS and selective attention have differential inhibitory effects on pain and pain-related brain activity but no difference was

observed for these measures between patients with chronic non-specific LBP and controls. For participants combined from both groups, HNCS decreased pain, the N100 and the N150 components of SEP, while selective attention decreased pain and the N100 component only. For pain, the N100 and N150 components, HNCS and selective attention had no additive effects. Nevertheless, additive effects were observed for the P260, which amplitude decreased when combining selective attention and HNCS, although neither intervention was effective at decreasing the P260 amplitude alone.

Modulation of shock pain and pain-related brain activity by HNCS

As expected, HNCS (the conditioning stimulus) reduced shock pain (the test stimulus) compared with innocuous cold (HICS), which controls for the potential effects of sensory inputs applied concurrently to shock pain. However, no significant difference was observed between groups, indicating that pain inhibition mechanisms involved in HNCS hypoalgesia are not attenuated in patients with chronic non-specific LBP. This is consistent with some studies showing the integrity of pain inhibition processes in patients with LBP (Dubois et al. 2016, Julien et al. 2005, O'Neill et al. 2014, Owens et al. 2015). However, the results of these studies and ours contrast with those from two other studies showing that HNCS hypoalgesia is decreased in females with chronic LBP compared with controls (Correa et al. 2015) and that a larger proportion of patients with chronic LBP reported hyperalgesia during HNCS (Rabey et al. 2015). In the present study, no difference was observed between males and females and only one patient reported hyperalgesia, all other participants reporting hypoalgesia or no change (not shown). Such divergent findings between studies may be explained, in part, by attentional processes, including selective attention. Accordingly, the present results add to previous findings, showing that when the focus of attention is manipulated and controlled for, patients with chronic non-specific LBP show comparable hypoalgesia compared with controls. Another possibility that may contribute to discrepancies between studies is pain symptoms heterogeneity. Accordingly, when subdivided into two subgroups, localized versus widespread pain, patients with chronic LBP in the localized pain subgroup showed comparable HNCS hypoalgesia compared with controls (Gerhardt et al. 2017), suggesting that pain inhibition processes involved in HNCS hypoalgesia are impaired only when patients with LBP are

affected by widespread pain (Gerhardt et al. 2016). However, this could not be the only factor since patients with other localized musculoskeletal pain syndromes, such as chronic tension-type headache (Pielsticker et al. 2005), painful osteoarthritis of the hip (Kosek and Ordeberg 2000) and temporomandibular disorder (King et al. 2009) show altered pain inhibition processes. Alternatively, it may reflect more severe LBP.

Another important finding of the present study is that HNCS hypoalgesia was greater compared with non-specific temporal changes (control session) and was greater than the non-significant changes produced by the innocuous cold stimulus (HICS). In addition, participants were instructed to focus their attention on the shock or counter-stimulation and this procedure was effective at manipulating attention (see below). Temporal effects and attentional processes are rarely taken into account in studies investigating HNCS hypoalgesia or using a CPM paradigm. Temporal factors and selective attention may have contributed to the reported HNCS hypoalgesia or CPM in previous studies, and therefore, may be overestimated in some cases. The present experimental design overcomes these potential confounds and provides an interesting option when multiple sessions are possible.

Regarding cerebral activity, HNCS significantly decreased the N100 and N150 components of SEP. Moreover, the P260 amplitude was significantly decreased by HNCS, but only when attention was directed towards counter-stimulation. This is consistent with results from previous studies showing decreased nociceptive potentials evoked by laser stimulation (Kakigi 1994, Torta et al. 2015) and decreased SEP evoked by electrical stimulation (Chen et al. 1985, Goffaux et al. 2007). Based on intracranial recordings, the N100 is generated by activity in the supplementary somatosensory area and reflects attentional processes related to pain, while the N150 may be generated by the parietal operculum, the insula, the anterior cingulate cortex and the supplementary motor area and reflects several processes including threat detection, orientation of attention and the affective component of pain (Dowman et al. 2007). Accordingly, the decrease of N100 and N150 components during HNCS is consistent with the decrease in pain perception and decreased threat of the painful shock. It is not clear, however, in spite of the instructions to focus attention on the shock, whether orientation of attention may also have contributed to the decreased N100 amplitude because of automatic,

bottom-up, attentional capture by HNCS. As for the P260 component, it is associated with activity in the inferior parietal cortex as well as the anterior cingulate cortex and would reflect processes related to spatial attention (Dowman et al. 2007). Therefore the P260 inhibition by HNCS in the attention-to-counter-stimulation session but not the attention-to-shock session suggests that spatial attention was well controlled and that HNCS did not significantly capture attention when participants were instructed to focus their attention on the shock. These results suggest that when the focus of attention is not controlled for, some of the HNCS effects on pain-related brain activity may be due to attentional processes rather than, or in addition to, HNCS hypoalgesia, especially when spatial attention is involved.

Modulation of shock pain and pain-related brain activity by selective attention

Selective attention induced hypoalgesia, consistent with our previous study using a similar experimental paradigm (Ladouceur et al. 2012). However, no group difference was observed. In contrast to our hypothesis, this indicates that mechanisms underlying selective attention are not altered in patients with chronic LBP. One possibility consistent with this finding is that psychological symptoms, especially pain catastrophizing, were not significantly different between groups in the present study. Indeed, it was suggested that pain catastrophizing increases attention towards pain (Eccleston and Crombez 1999) and that this may lead to pain hypervigilance and attentional bias for pain stimuli. Alternatively, it is possible that painful shocks applied on the ankle are not as clinically relevant as painful back stimuli and may not be perceived as threatening. However, this seems unlikely based on our previous findings indicating that patients with chronic non-specific LBP show HNCS hypoalgesia when the test stimulus is applied to the back (Dubois et al. 2016).

Besides, selective attention significantly decreased the N100 component of SEP. This is consistent with the activation of attentional processes by pain stimuli in the supplementary somatosensory area that contribute to the N100 component (Dowman et al. 2007), suggesting that participants could focus their attention on HNCS and away from shock pain when instructed to do so. This result also strengthens the validity of the present experimental

paradigm to control or manipulate attention during HICS or HNCS. The lack of a detectable effect of selective attention on the N150 component is somewhat unexpected, considering its underlying processes related to threat detection, orientation of attention and the affective component of pain. It would be expected that the N150 be inhibited by focussing attention on HICS, along with pain inhibition and decreased attentional capture from the painful shock. This suggests that focussing attention on HICS may not be sufficiently demanding to affect the underlying processes of the N150, but this should be replicated in a future study considering that the effect approached significance ($p = 0.08$). In addition, different results may be obtained with different manipulations of attention. For instance, comparisons could be made between protocols to manipulate attention by bottom-up vs top-down processes, by task-relevant vs task-irrelevant stimuli, or by distractors that specifically involve spatial attention processes. This could provide additional insights into the understanding of the mechanisms underlying the present findings and more generally, of the interactions between pain and attention.

Significance and study limitations

Results from the present study have implications for the management of chronic non-specific LBP. For instance, some of the analgesic medication used to manage chronic pain in patients with LBP is presumed to act through activation of endogenous pain inhibition mechanisms and it was shown that effective pain management with these therapies is associated with deficits in endogenous pain inhibition (Sugimine et al. 2017, Yarnitsky et al. 2012). Therefore, the present results and those from previous studies showing normal HNCS hypoalgesia in patients with LBP suggest that these pharmacological therapies may not be the most effective and most appropriate pain management strategies when using without screening for the pain state. However, a personalized treatment only targeting patients with a pain inhibition deficit may be effective.

One factor that should be taken into account in the present study is the sample characteristics of patients with chronic non-specific LBP. Patients reported light to moderate disability as well as low clinical pain intensity. In addition, the present sample showed no

difference in pain catastrophizing and other psychological factors compared with controls. Therefore, studies including patients with more severe LBP and more severe psychological symptoms may lead to different results. Accordingly, longer LBP duration and higher anxiety were associated with weaker N100 inhibition by HNCS and selective attention, respectively.

Also, the various methods used to assess HNCS hypoalgesia or CPM should be considered when comparing studies. The present results indicate that when controlling for non-specific temporal effects and attentional focus, non-painful counter-stimulation does not produce inhibition of pain or pain-related brain activity and painful counter-stimulation may produce smaller effects. This has important implications for CPM paradigms used in clinical settings, which may not measure specific pain inhibition processes as previously reported.

Conclusion

The present results indicate that the sample of patients with chronic non-specific LBP recruited for the present study does not show altered pain inhibitory mechanisms involved in HNCS hypoalgesia and selective attention. Importantly, this experiment was carefully designed to control non-specific effects associated with the repetition of the test stimulus and the effects of innocuous counter-stimulation. It remains to be determined if these results hold for patients with severe LBP and psychological symptoms or whether symptom severity may be associated with pain inhibition deficits.

COMPETING INTERESTS

The authors declare no competing interests and no relationship that may lead to any conflict of interest.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Alexandra Ladouceur and Mathieu Piché contributed to all aspects of the research and Mathieu Piché obtained funding for the study. Pierre Rainville contributed to data interpretation and manuscript writing. Jean-Daniel Dubois and Martin Descarreaux contributed to the recruitment of participants, data interpretation and manuscript writing. Jessica Tessier contributed to the recruitment of participants and to data collection and analyses. Nabi Rustamov contributed to EEG data analyses and interpretation as well as manuscript writing. Alexandre Lehmann contributed to EEG data analyses. All authors read and approved the final version of the manuscript.

RESEARCH FUNDING

This study was funded by the Natural Science and Engineering Research Council of Canada (Grant number 402176) and the "Fondation de Recherche en Chiropratique du Québec" (FRCQ).

ACKNOWLEDGEMENTS

The contribution of Mathieu Piché was supported by the Fonds de recherche du Québec en Santé (FRQS), the UQTR Research Chair in Pain Neurophysiology and the "Chaire de Recherche en Chiropratique FRCQ". Alexandra Ladouceur was supported by the "Fondation Chiropratique du Québec" and the Canadian Institutes of Health Research. The authors would also like to thank Mr. Benjamin Provencher for his valuable help with experimental procedures.

Table 1.

Characteristics of participants: Mean \pm SD (range)

	LBP patients	Controls	p-value
Age (y.o.)	43.3 \pm 10.4 (24-55)	42.7 \pm 10.1 (24-55)	0.87
Body mass index (Kg/m ²)	26.5 \pm 5.8 (17.7-38.6)	25.4 \pm 2.5 (21.8-30.5)	0.84
Pain catastrophizing scale	16.4 \pm 12.2 (5-39)	10.4 \pm 10.2 (0-40)	0.11
Beck depression scale	6.7 \pm 4.7 (0-16)	2.7 \pm 2.8 (0-9)	0.09
Clinical pain ratings	21.8 \pm 1.5 (0-65)	—	—
Disability	19.3 \pm 5.7 (8-30)	—	—
Duration of low back pain (years)	13.4 \pm 10.5 (1-34)	—	—
Shock pain threshold control session (mA)	8.5 \pm 3.6 (2-15)	4.8 \pm 2.5 (2-11)	0.075
Shock pain threshold attention to shock session (mA)	6.8 \pm 4.4 (2-20)	4.6 \pm 2.42 (1-10)	0.002
Shock pain threshold attention to counterstimulation (mA)	7.8 \pm 3.7 (3-15)	4.3 \pm 2 (1-7)	0.001
RIII threshold control session (mA)	9.9 \pm 3.6 (4-16)	7.6 \pm 3.1 (2-13)	> 0.2
RIII threshold control attention to shock session (mA)	8.8 \pm 3.6 (3-16)	8.1 \pm 3.1 (3-15)	> 0.2
RIII threshold control attention to counterstimulation (mA)	9.0 \pm 3.4 (4-14)	7.6 \pm 3.2 (2-13)	> 0.2
HICS cold sensation ratings attention to shock session	26.1 \pm 14.1 (5-50)	22.5 \pm 18.2 (5-60)	> 0.3
HICS cold sensation ratings attention to counterstimulation	25.9 \pm 16.6 (2-56)	21.6 \pm 13 (6-46)	> 0.3
HNCS cold pain sensation attention to shock session	46.5 \pm 22 (12-90)	37.5 \pm 27.2 (4-90)	> 0.3
HNCS cold pain sensation attention to counterstimulation	63.9 \pm 21 (22-90)	55.7 \pm 25.3 (12-88)	> 0.3

Table 2.

Inhibitory effects of HNCS and selective attention: no significant difference between patients with LBP and controls

		Control				Attention to Shock				Attention to Counter-stimulation			
	Group	Baseline	HICS	HNCS	Recovery	Baseline	HICS	HNCS	Recovery	Baseline	HICS	HNCS	Recovery
Pain ratings mean±SEM	LBP (n=17)	43.6±4.6	44.9±5.2	42.6±5.2	40.9±4.7	45.1±4.8	46.8±4.9	42.0±4.8	42.7±4.7	43.6±4.7	38.4±4.5	37.8±4.3	44.2±5.1
	CTL (n=17)	35.0±5.4	33.1±5.5	31.3±5.4	29.4±5.3	41.2±5.8	42.1±6.2	37.5±6.6	37.6±7.0	37.6±5.9	31.4±4.9	30.1±5.3	34.5±6.1
P45 (μV) mean±SEM	LBP (n=16)	1.1±0.9	2.7±0.8	2.0±0.9	2.6±0.7	2.8±0.6	2.5±0.8	3.3±1.0	3.0±0.8	1.6±0.7	3.1±0.8	2.2±0.9	2.9±1.1
	CTL (n=15)	2.0±0.9	1.6±0.9	1.5±0.7	1.3±0.9	0.7±0.5	2.8±0.8	2.9±0.8	2.5±0.7	4.2±0.8	3.4±0.8	4.4±1.1	3.7±1.0
N100 (μV) mean±SEM	LBP (n=16)	-16.4±2.2	-15.8±2.1	-15.4±2.3	-15.4±2.4	-21.3±2.4	-20.5±2.7	-15.6±2.0	-17.4±2.3	-21.4±3.0	-16.6±3.0	-16.4±2.8	-19.2±3.3
	CTL (n=15)	-19.1±3.4	-20.4±3.5	-20.5±3.8	-19.3±3.3	-20.4±4.6	-18.7±3.8	-14.5±3.8	-16.6±4.3	-25.9±3.3	-20.8±2.8	-16.7±2.1	-20.7±3.5
N150 (μV) mean±SEM	LBP (n=16)	-13.8±2.0	-12.5±1.9	-12.9±2.2	-14.6±1.8	-17.4±2.6	-16.0±2.8	-12.7±2.4	-14.2±2.4	-14.9±2.8	-11.5±2.6	-12.5±2.5	-15.7±3.0
	CTL (n=15)	-19.7±2.5	-18.3±2.0	-19.2±2.3	-18.8±2.1	-19.9±2.1	-16.0±1.7	-12.0±2.4	-16.2±2.0	-24.6±4.3	-17.4±4.3	-13.6±2.9	-19.9±3.8
P260 (μV) mean±SEM	LBP (n=16)	17.2±1.8	18.2±2.2	17.2±2.4	17.8±2.1	22.1±2.7	22.3±2.6	21.5±2.8	22.6±2.5	18.0±3.8	15.2±2.6	13.2±2.9	17.5±3.2
	CTL (n=15)	13.8±1.9	13.5±2.0	12.8±2.0	12.7±2.3	12.7±2.1	12.1±2.4	11.3±2.0	11.5±1.8	15.9±2.4	15.2±2.2	11.0±2.3	15.8±2.1
RIII (T-score) mean±SEM	LBP (n=17)	52.1±0.9	49.8±0.6	49.4±0.7	48.8±0.7	49.8±0.9	49.9±0.7	51.1±0.7	49.1±0.9	51.9±0.8	50.7±0.8	49.6±0.9	47.9±0.7
	CTL (n=13)	53.4±1.0	50.6±0.7	48.7±0.8	47.4±0.9	52.4±1.0	50.2±0.7	48.9±0.8	48.5±1.0	50.1±0.9	50.9±0.9	50.8±1.0	48.2±0.8

Note: RIII responses are mean centered to 50 (SD = 10) across all trials within each session.

FIGURE LEGENDS

FIGURE 9. EXPERIMENTAL PARADIGM.

Participants underwent 3 counterbalanced sessions, including the control session (top), attention to shock-pain session (middle) and attention to counter-stimulation session (bottom). Each session included 4 blocks of 15 painful electrical stimuli delivered at varying intervals of 6-15 s over the right sural nerve. In the attention to shock and the attention to counter-stimulation sessions, heterotopic innocuous and noxious counter-stimulation (HICS and HNCS, blue and red blocks, respectively) were applied during the second and third blocks. In the attention to shock session, participants were instructed to focus their attention on shocks and rate shock pain at regular intervals (black arrows). In addition, they were instructed to rate the coolness of HICS and pain induced by HNCS at the end of the respective blocks (blue and red arrows, respectively). In the attention to counter-stimulation session, participants were instructed to focus their attention on the counter-stimulation applied on their left upper limb (HICS or HNCS). They were instructed to rate HICS or HNCS at regular intervals (blue and red arrows) and shock pain at the end of each block (black arrows).

FIGURE 10. PAIN INHIBITION BY HNCS AND SELECTIVE ATTENTION.

Mean pain ratings (\pm SEM) of the test stimulus (electrical stimulation) for each block and each testing session. No group difference in pain ratings was observed between blocks and sessions so results are illustrated for participants from both groups combined (see group values in Table 2 and statistical tests in the results section). In the control session, no HICS or HNCS was applied but the last block showed a significant pain decrease when compared to the first block, suggesting a non-specific habituation. The hypoalgesic effects of HNCS and selective attention are represented by the * and # symbols. * $p = 0.001$ compared with baseline; # $p = 0.061$; ## $p < 0.01$.

FIGURE 11. GRAND AVERAGE OF SURAL EVOKED POTENTIALS.

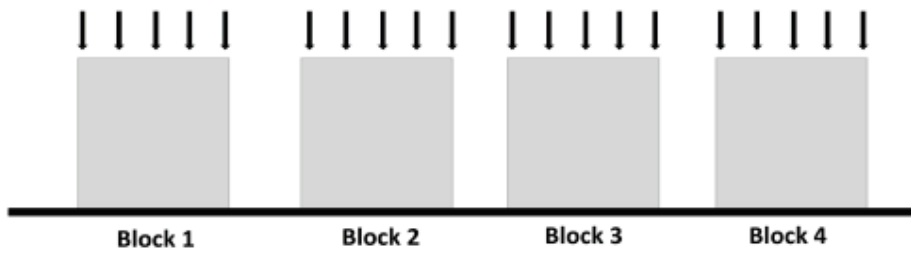
The grand average of sural evoked potentials are presented for patients with LBP (left column), controls (middle column) and both groups combined (right column) for each block and session. The four components that were analyzed are also indicated on the top left panel. For detailed results and statistics, please see Table 2 and Figure 4.

FIGURE 12. MODULATION OF SEP AMPLITUDE BY SELECTIVE ATTENTION AND HNCS.

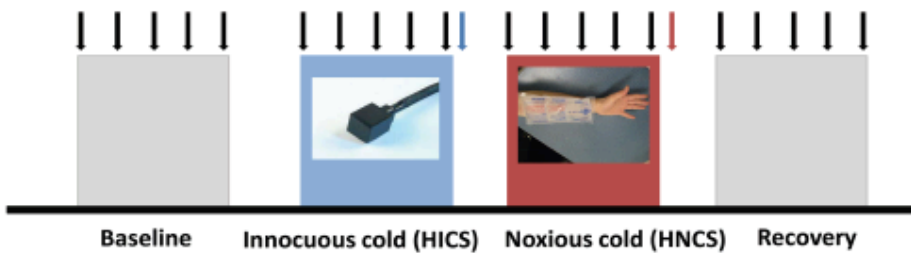
No group difference in mean amplitude was observed between blocks and sessions for any of the four components (see results). Separate group values are reported in Table 2 while this figure illustrates the comparisons for participants from both groups combined, for the three components for which significant effects were observed. In the control session, no significant habituation occurred for any of the components. Significant inhibition by HNCS and selective attention are indicated by the * symbols. A) The N100 component was inhibited by HNCS and selective attention. B) The N150 was inhibited by HNCS only. C) The P260 was not inhibited by either HNCS or selective attention. However, additive effects of HNCS and selective attention were observed. No additive effects were observed for the N100 or N150. Each bar represents shock pain (mean \pm SEM) during each of the four blocks.** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

Figure 9.

Control session



Attention to shock-pain session



Attention to counterstimulation session

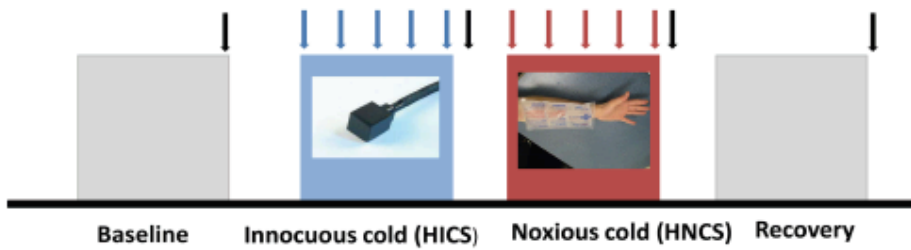


Figure 10.

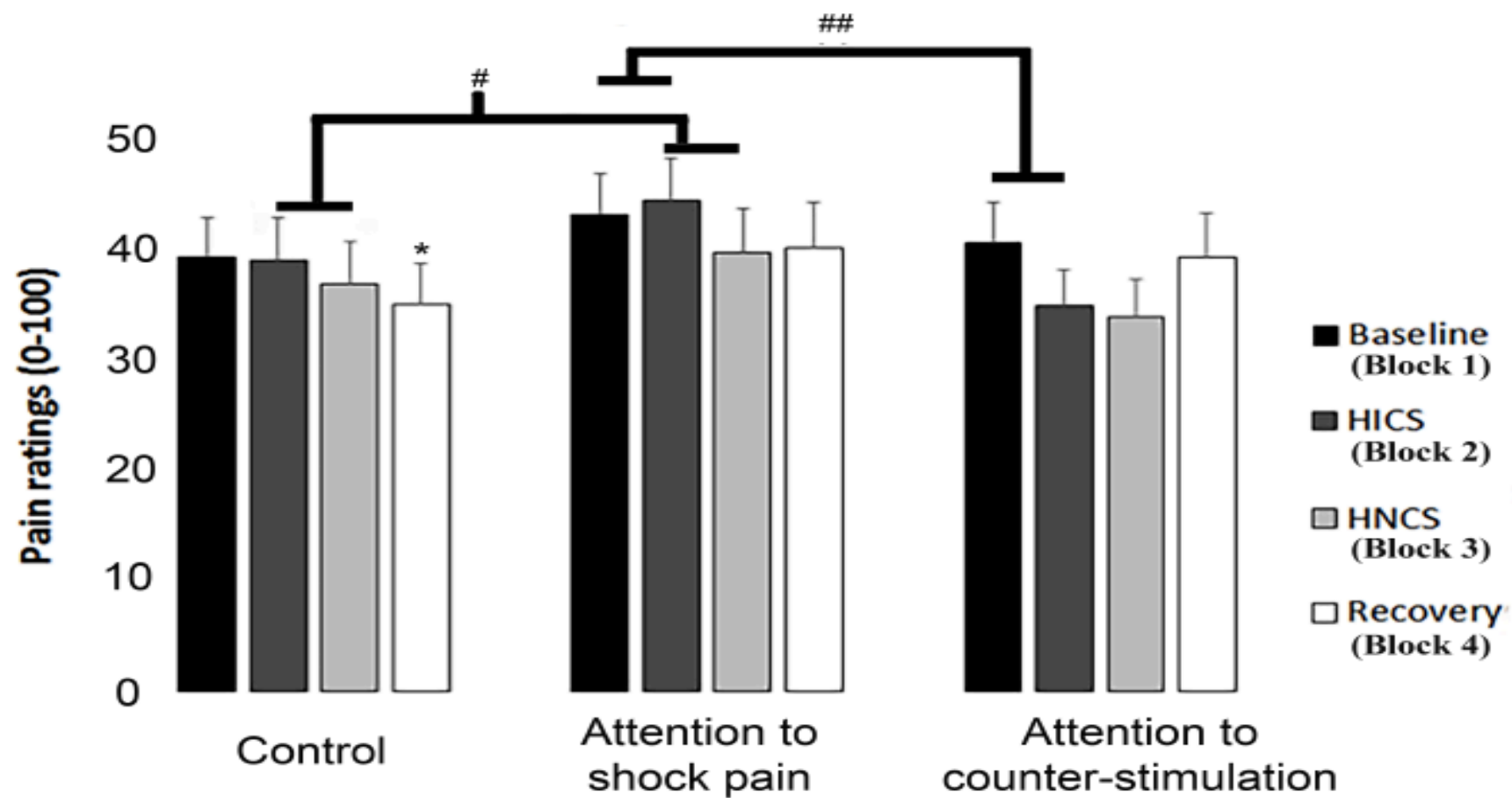


Figure 11.

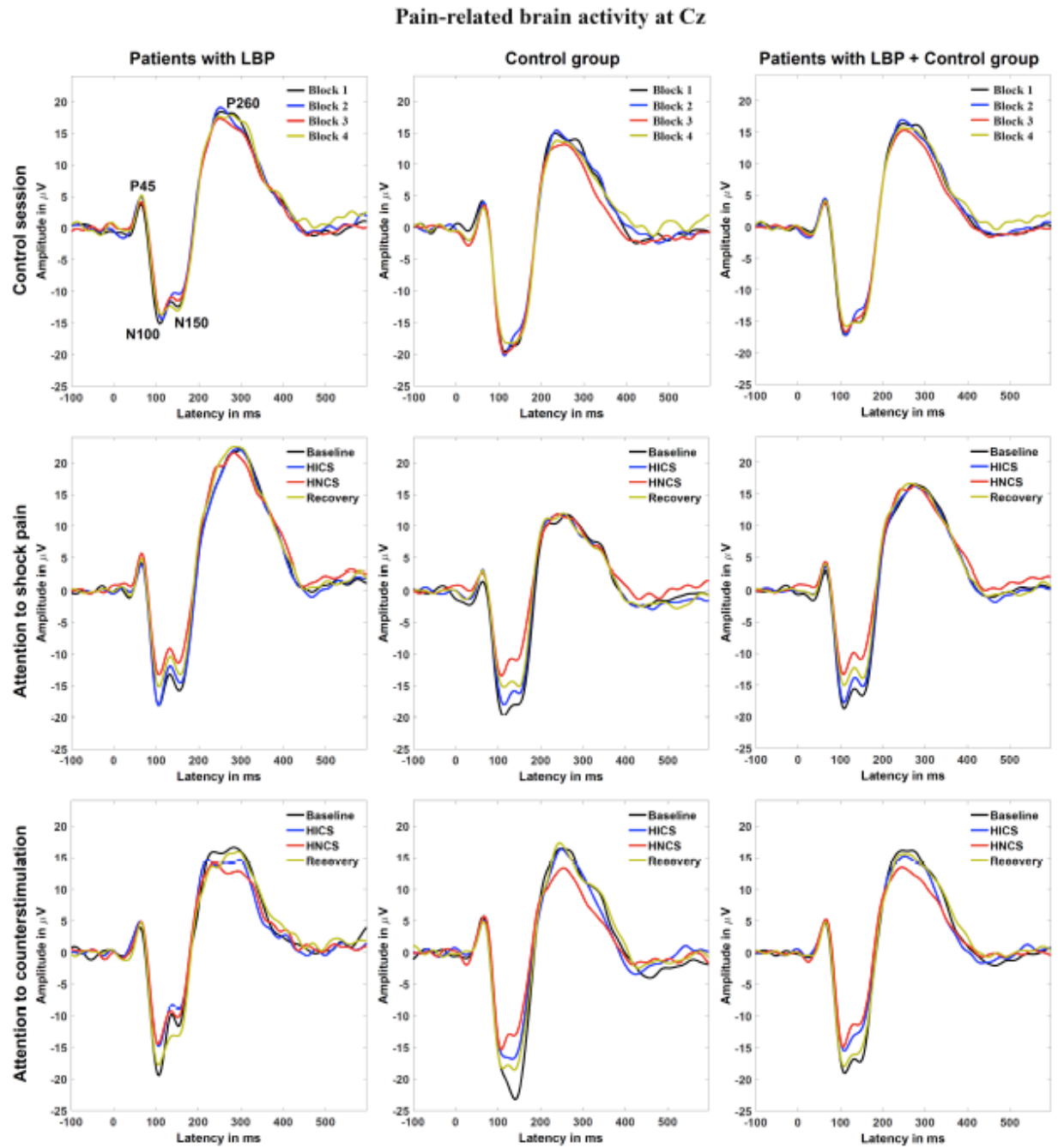
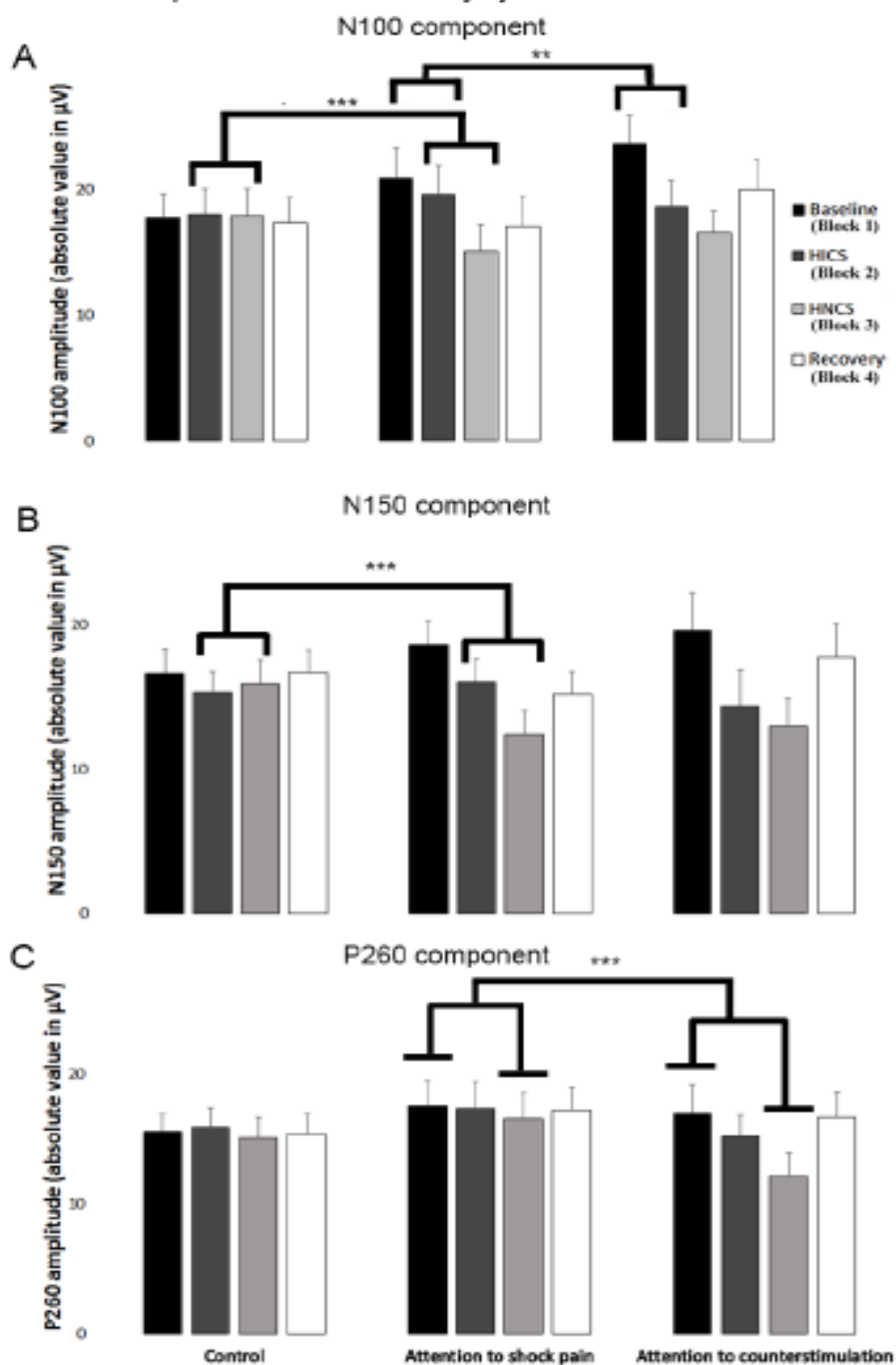


Figure 12.

Inhibition of pain-related brain activity by HNCS and selective attention



References

- Asmundson, G. J., Norton, P. J. and Norton, G. R. (1999). "Beyond pain: The role of fear and avoidance in chronicity." Clin Psychol Rev **19**: 97-119.
- Beck, A. T., Steer, R. A. and Brown, G. K. (1998). "Inventaire de Dépression de Beck (version 2 BDI-II)." Editions du Centre de Psychologie Appliquée.
- Beck, J. G., Freeman, J. B., Shipherd, J. C., Hamblen, J. L. and Lackner, J. M. (2001). "Specificity of Stroop interference in patients with pain and PTSD." J Abnorm Psychol **110**: 536-543.
- Bouhassira, D., Danziger, N., Attal, N. and Guirimand, F. (2003). "Comparison of the pain suppressive effects of clinical and experimental painful conditioning stimuli." Brain **126**: 1068-1078.
- Bouhassira, D., Moisset, X., Jouet, P., Duboc, H., Coffin, B. and Sabate, J. M. (2013). "Changes in the modulation of spinal pain processing are related to severity in irritable bowel syndrome." Neurogastroenterology and motility: The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society **25**: 623-e468.
- Bouhassira, D., Sabate, J. M., Coffin, B., Le Bars, D., Willer, J. C. and Jian, R. (1998). "Effects of rectal distensions on nociceptive flexion reflexes in humans." Am J Physiol **275**: G410-417.
- Chen, A. C., Treede, R. D. and Bromm, B. (1985). "Tonic pain inhibits phasic pain: Evoked cerebral potential correlates in man." Psychiatry Res **14**: 343-351.
- Coffin, B., Bouhassira, D., Sabate, J. M., Barbe, L. and Jian, R. (2004). "Alteration of the spinal modulation of nociceptive processing in patients with irritable bowel syndrome." Gut **53**: 1465-1470.

- Correa, J. B., Costa, L. O., de Oliveira, N. T., Sluka, K. A. and Liebano, R. E. (2015). "Central sensitization and changes in conditioned pain modulation in people with chronic nonspecific low back pain: A case-control study." Experimental Brain Research **233**(8): 2391-2399.
- Crombez, G., Eccleston, C., Baeyens, F., van Houdenhove, B. and van den Broeck, A. (1999a). "Attention to chronic pain is dependent upon pain-related fear." J Psychosom Res **47**: 403-410.
- Crombez, G., Van Ryckeghem, D. M., Eccleston, C. and Van Damme, S. (2013). "Attentional bias to pain-related information: A meta-analysis." Pain **154**: 497-510.
- Crombez, G., Vlaeyen, J. W., Heuts, P. H. and Lysens, R. (1999b). "Pain-related fear is more disabling than pain itself: Evidence on the role of pain-related fear in chronic back pain disability." Pain **80**: 329-339.
- Denis, I. and Fortin, L. (2012). "Development of a French-Canadian version of the Oswestry Disability Index: Cross-cultural adaptation and validation." Spine (Phila Pa 1976) **37**: E439-444.
- de Souza, J. B., Potvin, S., Goffaux, P., Charest, J. and Marchand, S. (2009). "The deficit of pain inhibition in fibromyalgia is more pronounced in patients with comorbid depressive symptoms." Clin J Pain **25**: 123-127.
- Deyo, R. A. and Phillips, W. R. (1996). "Low back pain. A primary care challenge." Spine (Phila Pa 1976) **21**: 2826-2832.
- Dowman, R., Darcey, T., Barkan, H., Thadani, V. and Roberts, D. (2007). "Human intracranially-recorded cortical responses evoked by painful electrical stimulation of the sural nerve." Neuroimage **34**: 743-763.

- Dubois, J. D., Cantin, V., Piche, M. and Descarreaux, M. (2016). "Physiological and psychological predictors of short-term disability in workers with a history of low back pain: A longitudinal study." Plos One **11**: e0165478.
- Eccleston, C. and Crombez, G. (1999). "Pain demands attention: A cognitive-affective model of the interruptive function of pain." Psychol Bull **125**: 356-366.
- French, D. J., Noël, M., Vigneau, F., French, J., Cyr, C. and Evans, R. T. (2005). "L'échelle de dramatisation face à la douleur PCS-CF : adaptation canadienne en langue française de l'échelle (Pain Catastrophizing Scale)." Revue canadienne des sciences du comportement **37**:181-192.
- Gauthier, J. and Bouchard, S. (1993). "Adaptation canadienne-française de la forme révisée du "State-Trait Anxiety Inventory" de Spielberger." Revue canadienne des sciences du comportement **25**: 559-578.
- Gerhardt, A., Eich, W., Janke, S., Leisner, S., Treede, R. D., Tesarz, J. (2016). "Chronic widespread back pain is distinct from chronic local back pain: Evidence from quantitative sensory testing, pain drawings, and psychometrics." Clin J Pain **32**: 568-579.
- Gerhardt, A., Eich, W., Treede, R. D. and Tesarz, J. (2017). "Conditioned pain modulation in patients with nonspecific chronic back pain with chronic local pain, chronic widespread pain, and fibromyalgia." Pain **158**: 430-439.
- Goffaux, P., de Souza, J. B., Potvin, S. and Marchand, S. (2009). "Pain relief through expectation supersedes descending inhibitory deficits in fibromyalgia patients." Pain **145**: 18-23.
- Goffaux, P., Redmond, W. J., Rainville, P. and Marchand, S. (2007). Descending analgesia - When the spine echoes what the brain expects." Pain **130**: 137-143.

- Haggman, S. P., Sharpe, L. A., Nicholas, M. K. and Refshauge, K. M. (2010). "Attentional biases toward sensory pain words in acute and chronic pain patients." J Pain **11**:1136-1145.
- Heymen, S., Maixner, W., Whitehead, W. E., Klatzkin, R. R., Mechlin, B. and Light, K. C. (2010). "Central processing of noxious somatic stimuli in patients with irritable bowel syndrome compared with healthy controls." The Clin J Pain **26**:104-109.
- Johannesson, U., de Boussard, C. N., Brodda, J. G. and Bohm-Starke, N. (2007). "Evidence of diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) elicited by cold noxious stimulation in patients with provoked vestibulodynia." Pain **130**: 31-39.
- Julien, N., Goffaux, P., Arsenault, P. and Marchand, S. (2005). "Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition." Pain **114**: 295-302.
- Kakigi, R. (1994). "Diffuse noxious inhibitory control. Reappraisal by pain-related somatosensory evoked potentials following CO2 laser stimulation." J Neurol Sci **125**: 198-205.
- King, C. D., Wong, F., Currie, T., Mauderli, A. P., Fillingim, R. B. and Riley, J. L. III. (2009). "Deficiency in endogenous modulation of prolonged heat pain in patients with Irritable Bowel Syndrome and Temporomandibular Disorder." Pain **143**: 172-178.
- Kosek, E. and Hansson, P. (1997). "Modulatory influence on somatosensory perception from vibration and heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS) in fibromyalgia patients and healthy subjects." Pain **70**: 41-51.
- Kosek, E. and Ordeberg, G. (2000). "Lack of pressure pain modulation by heterotopic noxious conditioning stimulation in patients with painful osteoarthritis before, but not following, surgical pain relief." Pain **88**: 69-78.

- Ladouceur, A., Tessier, J., Provencher, B., Rainville, P. and Piche, M. (2012). "Top-down attentional modulation of analgesia induced by heterotopic noxious counterstimulation." Pain **153**: 1755-1762.
- Lautenbacher, S. and Rollman, G. B. (1997). "Possible deficiencies of pain modulation in fibromyalgia." Clin J Pain **13**: 189-196.
- Manchikanti, L., Singh, V., Datta, S., Cohen, S. P., Hirsch, J. A. and American Society of Interventional Pain (2009). "Comprehensive review of epidemiology, scope, and impact of spinal pain." Pain Physician **12**: E35-70.
- Normand, E., Potvin, S., Gaumond, I., Cloutier, G., Corbin, J. F. and Marchand, S. (2010). "Pain inhibition is deficient in chronic widespread pain but normal in major depressive disorder." J Clin Psychiatry **72**(2): 219-224
- O'Neill, S., Manniche, C., Graven-Nielsen, T. and Arendt-Nielsen, L. (2014). "Association between a composite score of pain sensitivity and clinical parameters in low-back pain." The Clin J Pain **30**: 831-838.
- Owens, M. A., Bulls, H. W., Trost, Z., Terry, S. C., Gossett, E. W., Wesson-Sides, K. M. and Goodin, B. R. (2015). "An examination of pain catastrophizing and endogenous pain modulatory processes in adults with chronic low back pain." Pain Medicine **17**(8). DOI: 10.1093/pm/pnv074
- Pearce, J. and Morley, S. (1989). "An experimental investigation of the construct validity of the McGill Pain Questionnaire." Pain **39**: 115-121.
- Peters, M. L., Vlaeyen, J. W. and Kunnen, A. M. (2002). "Is pain-related fear a predictor of somatosensory hypervigilance in chronic low back pain patients?" Behav Res Ther **40**: 85-103.

- Piche, M., Arsenault, M., Poitras, P., Rainville, P. and Bouin, M. (2010). "Widespread hypersensitivity is related to altered pain inhibition processes in irritable bowel syndrome." Pain **148**: 49-58.
- Piche, M., Bouin, M., Arsenault, M., Poitras, P. and Rainville, P. (2011). "Decreased pain inhibition in irritable bowel syndrome depends on altered descending modulation and higher-order brain processes." Neuroscience **195**: 166-175.
- Piche, M., Chen, J. I., Roy, M., Poitras, P., Bouin, M. and Rainville, P. (2013). "Thicker posterior insula is associated with disease duration in women with Irritable Bowel Syndrome (IBS) whereas thicker orbitofrontal cortex predicts reduced pain inhibition in both IBS patients and controls." J Pain **14**(10). DOI: 10.1016/j.jpain.2013.05.009
- Pielsticker, A., Haag, G., Zaudig, M. and Lautenbacher, S. (2005). "Impairment of pain inhibition in chronic tension-type headache." Pain **118**: 215-223.
- Pincus, T. and Morley, S. (2001). "Cognitive-processing bias in chronic pain: A review and integration." Psychol Bull **127**: 599-617.
- Price, D. D., Bush, F. M., Long, S. and Harkins, S. W. (1994). "A comparison of pain measurement characteristics of mechanical visual analogue and simple numerical rating scales." Pain **56**: 217-226.
- Rabey, M., Poon, C., Wray, J., Thamajaree, C., East, R. and Slater, H. (2015). "Pro-nociceptive and anti-nociceptive effects of a conditioned pain modulation protocol in participants with chronic low back pain and healthy control subjects." Manual Therapy **101**(6). DOI: 10.1016/j.math.2015.02.011
- Roelofs, J., Peters, M. L., Fassaert, T. and Vlaeyen, J. W. (2005). "The role of fear of movement and injury in selective attentional processing in patients with chronic low back pain: A dot-probe evaluation." J Pain **6**: 294-300.

- Roelofs, J., Peters, M. L., Zeegers, M. P. and Vlaeyen, J. W. (2002). "The modified Stroop paradigm as a measure of selective attention towards pain-related stimuli among chronic pain patients: A meta-analysis." Eur J Pain **6**: 273-281.
- Schoth, D. E., Nunes, V. D. and Liossi, C. (2012). "Attentional bias towards pain-related information in chronic pain: A meta-analysis of visual-probe investigations." Clin Psychol Rev **32**: 13-25.
- Snider, B. S., Asmundson, G. J. and Wiese, K. C. (2000). "Automatic and strategic processing of threat cues in patients with chronic pain: A modified stroop evaluation." Clin J Pain **16**: 144-154.
- Staud, R. (2009). "Abnormal pain modulation in patients with spatially distributed chronic pain: Fibromyalgia." Rheumatic Diseases Clinics of North America **35**: 263-274.
- Staud, R., Robinson, M. E., Vierck, C. J., Jr. and Price, D. D. (2003). "Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) attenuate temporal summation of second pain in normal males but not in normal females or fibromyalgia patients." Pain **101**: 167-174.
- Sugimine, S., Saito, S., Araki, T., Yamamoto, K. and Obata, H. (2017). "Endogenous analgesic effect of pregabalin: A double-blind and randomized controlled trial." Eur J Pain **21**(6): 997-1006. DOI: 10.1002/ejp.1007
- Torta, D. M., Churyukanov, M. V., Plaghki, L. and Mouraux, A. (2015). "The effect of heterotopic noxious conditioning stimulation on Adelta-, C-, and Abeta-fiber brain responses in humans." Eur J Neurosci **42**(9): 2707-2715. DOI: 10.1111/ejn.13071
- Vierck, C. J., Jr. (2006). "Mechanisms underlying development of spatially distributed chronic pain (fibromyalgia)." Pain **124**: 242-263.

- Wilder-Smith, C. H., Schindler, D., Lovblad, K., Redmond, S. M. and Nirkko, A. (2004). "Brain functional magnetic resonance imaging of rectal pain and activation of endogenous inhibitory mechanisms in irritable bowel syndrome patient subgroups and healthy controls." Gut **53**: 1595-1601.
- Willer, J. C. (1977). "Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man." Pain **3**: 69-80.
- Willer, J. C., De Broucker, T. and Le Bars, D. (1989). "Encoding of nociceptive thermal stimuli by diffuse noxious inhibitory controls in humans." J Neurophysiol **62**: 1028-1038.
- Yarnitsky, D., Crispel, Y., Eisenberg, E., Granovsky, Y., Ben-Nun, A., Sprecher, E., Best, L. A. and Granot, M. (2008). "Prediction of chronic post-operative pain: pre-operative DNIC testing identifies patients at risk." Pain **138**: 22-28.
- Yarnitsky, D., Granot, M., Nahman-Averbuch, H., Khamaisi, M. and Granovsky, Y. (2012). "Conditioned pain modulation predicts duloxetine efficacy in painful diabetic neuropathy." Pain **153**: 1193-1198.

Discussion générale

Résumé des résultats

Cette thèse est constituée de deux études qui contribuent à l'avancement de la littérature concernant la compréhension de la modulation attentionnelle de la douleur ainsi que de son influence sur les mécanismes de modulation de la douleur. Qui plus est, elle permet de mieux comprendre le fonctionnement de ces voies inhibitrices chez les patients atteints de lombalgie chronique non spécifique, ouvrant la voie à l'implémentation de modalités thérapeutiques ciblées.

L'hypoalgésie induite par la contrestimulation nociceptive est une méthode utilisée afin de mesurer l'efficacité des mécanismes de modulation endogène de la douleur. Elle est aussi utilisée pour évaluer l'intégrité de ces voies dans divers syndromes douloureux chroniques. Les processus attentionnels jouent potentiellement un rôle dans l'analgésie induite par la contrestimulation nociceptive, mais leur participation n'est pas totalement clarifiée. Le but de la première étude était de déterminer la contribution de l'attention à l'hypoalgésie induite par la contrestimulation nociceptive. Les résultats ont tout d'abord clairement démontré que l'hypoalgésie induite par la contrestimulation nociceptive se produit de manière indépendante de la distraction. Cependant, l'attention peut à elle seule induire une hypoalgésie significative et agir avec la contrestimulation nociceptive, induisant une hypoalgésie encore plus importante. Nos résultats suggèrent aussi que les mécanismes impliqués dans cet effet additif sont supraspinaux et qu'ils n'impliquent pas la modulation descendante.

Il y a un intérêt marqué dans la compréhension des mécanismes qui sous-tendent la modulation de la douleur, puisqu'un déficit a été montré dans plusieurs syndromes douloureux chroniques, ce qui peut probablement contribuer à la chronicisation de la douleur. Cependant, les études sur les patients atteints de douleur lombaire chronique non spécifique, ont montré des résultats mitigés. Le but de notre deuxième étude était de vérifier la fonction des mécanismes de modulation attentionnelle ainsi que l'hypoalgésie induite par la contrestimulation nociceptive chez des lombalgiques chroniques en les comparant à des

contrôles volontaires sains. Nos résultats montrent que les mécanismes d'inhibition de la douleur par l'attention et par la contrestimulation nociceptive sont fonctionnels chez les lombalgiques chroniques. Ainsi, dans leur cas, la douleur chronique ne s'explique pas par un déficit des mécanismes d'inhibition de la douleur évalués par notre paradigme expérimental. Cependant, il s'avère nécessaire de rappeler que nos participants présentaient des lombalgies d'intensité légère à modérée. Il serait important de vérifier si les résultats seraient différents avec une population atteinte de LBP sévère. Les prochaines études devront aussi s'intéresser à des mécanismes autres tels que l'hypervigilance par exemple. Cela ouvre donc la voie à des études s'intéressant à de nouvelles avenues thérapeutiques que celles qui agissent via la stimulation des voies descendantes inhibitrices.

Contribution de l'attention à l'hypoalgésie induite par la contrestimulation nociceptive

La distraction est une méthode efficace qui permet d'induire une hypoalgésie robuste (Bantick et al. 2002, Miron et al. 1989, Villemure and Bushnell 2002). Dans les études sur la contrestimulation nociceptive, la question de l'effet d'une distraction contribuant de manière non spécifique à l'hypoalgésie induite par HNCS est fortement examinée. En ce sens, le fait d'appliquer un deuxième stimulus douloureux attire inévitablement l'attention et peut donc éliciter une hypoalgésie. Les études ont initialement démontré qu'HNCs fonctionne grâce à une boucle spino-medullo-spinale et le noyau dorsal subréticulaire de la moelle allongée serait fortement impliqué (Bouhassira et al. 1993, De Broucker et al. 1990, van Wijk and Veldhuijzen 2010). Cependant, des études réalisées sur des humains montrent qu'il y a une modulation de l'activité du tronc cérébral par des structures corticales et du système limbique, ce qui corrobore l'idée que certains facteurs psychologiques influencent l'hypoalgésie induite par HNCS (Bantick et al. 2002, Petrovic et al. 2002, Tracey et al. 2002, Valet et al. 2004).

Dans cet ordre d'idées, les résultats de la première étude montrent que la physiologie de l'hypoalgésie induite par HNCS ne repose pas sur des mécanismes attentionnels pour se produire. Toutefois, l'attention sélective peut moduler l'hypoalgésie induite par HNCS, et lorsqu'appliqués de manière concomitante, leurs effets inhibiteurs s'additionnent. Cela va dans

le même sens qu'une étude qui a montré que la réduction de la douleur par l'administration simultanée d'une contrestimulation nociceptive et d'une tâche de distraction est plus importante que la réduction de la douleur par HNCS seule suggérant aussi que HNCS agit indépendamment (Moont et al. 2010, Moont et al. 2012). Ces résultats suggèrent que l'effet d'HNCS peut être potentialisé en utilisant l'attention sélective qui semble recruter des mécanismes, du moins, partiellement différents. Cela concorde avec une autre étude ayant utilisé un paradigme similaire au nôtre en demandant aux participants de porter attention au stimulus conditionnant et au test stimulus de manière contrebalancée (Staud et al. 2003). Les auteurs soutiennent une conclusion similaire à savoir que la distraction n'est possiblement pas un mécanisme complètement indépendant de HNCS, mais pourrait constituer en fait une de ses composantes. Notre étude apporte cependant des éléments nouveaux importants à mentionner. Tout d'abord, notre tâche de distraction consistait en l'application d'une thermode froide non douloureuse. Contrairement aux tâches cognitives, l'application d'un stimulus froid non douloureux ressemble à la contrestimulation nociceptive à l'exception du fait qu'elle n'active pas la nociception. Elle permet donc d'isoler la composante nociceptive et montrer que la distraction ne peut à elle seule expliquer l'hypoalgésie induite. Par ailleurs, cela suggère aussi qu'il est possible de diriger notre attention loin de la douleur afin de porter attention à un stimulus non aversif. Cette méthode ne permettait pas de quantifier l'attention portée comme lors d'une tâche cognitive, mais l'analgésie résultante suggère fortement que la distraction était efficace. Les résultats de notre deuxième étude ont aussi montré que l'inhibition de la douleur par HNCS ne dépend pas de la distraction. Toutefois, l'hypoalgésie induite par HNCS et par la distraction n'ont pas eu d'effet additif lorsque combinées. Effectivement, l'attention sélective et HNCS ont toutes deux produit une hypoalgésie robuste, mais l'ajout de la distraction à HNCS n'a pas provoqué une hypoalgésie plus importante. Cela contraste avec notre première étude ainsi que deux études de Moont et al. qui ont trouvé que la distraction et HNCS, lorsque combinées, s'additionnent pour engendrer une hypoalgésie plus robuste. (Moont et al. 2010, Moont et al. 2012) Malgré le fait que l'hypoalgésie rapportée par la VAS n'a pas montré d'effet additif des deux interventions simultanées, la composante P260 a été significativement inhibée seulement lorsque l'attention était dirigée vers HNCS. Cela suggère donc un effet additif, ce qui est cohérent avec la littérature. Puisque HNCS seul n'a pas eu d'effet inhibiteur sur la P260, notre étude suggère que l'inhibition de cette composante dans

les études antérieures est probablement secondaire à un effet de distraction induite par la contrestimulation (Chen et al. 1985, Goffaux et al. 2007).

Une autre force de notre étude est le fait qu'il s'agit, selon nos connaissances, de la première étude s'étant intéressée à la modulation attentionnelle de la contrestimulation nociceptive en incluant une mesure de l'activité nociceptive spinale. Nos résultats ont montré que l'effet additif qui se reflétait sur la diminution de l'intensité de la perception de la douleur n'est pas corrélé à une inhibition du RIII. Cela suggère que des processus cérébraux indépendants de la modulation descendante sont impliqués lors de la modulation attentionnelle de l'hypoalgésie induite par la contrestimulation nociceptive. Une étude réalisée afin de vérifier s'il existe une différence ethnique dans l'expression du CIDN s'est intéressée à l'inhibition de la douleur lorsque l'attention était dirigée vers les stimulations électriques par rapport à vers HNCS (Campbell et al. 2008). Ils ont trouvé une différence entre les deux ethnies incluses en ce qui concerne l'hypoalgésie. Cependant, il n'y avait pas de différence dans l'inhibition du RIII. En effet, l'évaluation de la distractibilité induite par la contrestimulation nociceptive a prédit l'hypoalgésie induite par celle-ci, mais pas l'inhibition du RIII. Ces résultats suggèrent donc aussi qu'il y a des mécanismes supraspinaux, agissant indépendamment de la modulation descendante, qui sont impliqués dans l'hypoalgésie induite par HNCS. Des études futures pourraient se concentrer à trouver les structures et les neurotransmetteurs qui sont responsables de cette modulation attentionnelle afin d'adapter les stratégies thérapeutiques.

Par ailleurs, notre première étude a validé un paradigme expérimental permettant aussi d'étudier la variable de distraction de manière isolée. Toutefois, la distraction seule n'a curieusement eu aucun effet sur la modulation de l'amplitude du RIII. Dans la littérature, les résultats concernant l'inhibition du RIII par la distraction sont mitigés. Dans une étude réalisée chez des singes, la transmission nociceptive était significativement inhibée par la distraction (Bushnell et al. 1984). Chez l'humain, les résultats sont mitigés. Certaines études montrent qu'il n'y a pas de modulation du RIII par la distraction (Dowman 2001, Edwards et al. 2007, Terkelsen et al. 2004). En contrepartie, la pratique d'une tâche cognitivement importante peut inhiber le RIII (Willer et al. 1979). Ces résultats n'ont cependant pas été reproduits dans une

étude où seule la distraction induite par une tâche de discrimination sensorielle a inhibé le RIII, tandis que celle induite par une tâche cognitive n'a pas modulé le réflexe (Ruscheweyh et al. 2011). Ces résultats sont cohérents avec les nôtres puisque la tâche de distraction consistait en la discrimination du froid perçu par une thermode. Ces résultats ont été reproduits dans notre deuxième étude et l'étude électrophysiologique par électroencéphalogramme a permis d'élucider des pistes quant aux structures cérébrales possiblement impliquées. En effet, la composante N100 a été inhibée par l'attention sélective. La N100 montre l'activation de l'aire motrice supplémentaire par les processus attentionnels dirigés vers un stimulus douloureux. Cette région du cerveau joue un rôle dans la modulation de la douleur (Piche et al. 2009). Afin de mieux cerner les mécanismes possiblement sous-jacents, les études en imagerie ont montré que lors d'une tâche de distraction de la douleur, il y avait activation de structures cérébrales qui sont impliquées dans la modulation descendante telles que le cortex préfrontal, le cortex cingulaire antérieur rostral et la substance grise périaqueducule (Bantick et al. 2002, Tracey et al. 2002, Valet et al. 2004). Par conséquent, l'inhibition de la douleur par la distraction se produirait, au moins en partie, à l'aide des mécanismes d'inhibition descendants (Bingel and Tracey 2008, Tracey and Mantyh 2007, Wiech et al. 2008).

Applications cliniques dans les syndromes douloureux idiopathiques

Tel que discuté dans l'introduction, la contrestimulation nociceptive est largement utilisée afin d'évaluer le fonctionnement des mécanismes d'inhibition de la douleur chez des populations de patients atteints de divers syndromes douloureux chroniques. Cependant, lorsque nous évaluons l'activation du CIDN chez ces derniers, une variable entre en compte et rend les résultats plus difficilement interprétables. En effet, ces patients sont souvent aux prises avec des douleurs présentes au moment de l'expérimentation. Cette douleur a le potentiel d'interagir avec la douleur induite par le stimulus conditionnant et donc induire d'emblée l'activation des mécanismes d'inhibition de la douleur. En suivant cette logique, les patients présentant des syndromes douloureux devraient avoir un seuil de perception de la douleur plus élevé et percevoir la douleur comme moins intense (van Wijk and Veldhuijzen 2010). Cependant, une étude suggère que les syndromes douloureux n'activent pas le CIDN

(Peters et al. 1992). Dans cette étude, des patients atteints de douleur lombaire chronique et de douleurs postopératoires aiguës avaient des seuils de douleur plus élevés (non statistiquement significatif) que des sujets contrôles, mais les seuils de RIII ne différaient pas entre les groupes. L'administration de Naloxone n'a pas eu d'effet sur les seuils de douleur, ni sur les seuils du RIII suggérant donc que les CIDN ne sont pas impliqués dans l'élévation du seuil de perception de la douleur. Dans une autre étude, un autre groupe de chercheurs est arrivé aux mêmes conclusions et n'ont pas observé de différence entre les patients et les contrôles en ce qui concerne les seuils de douleur et du RIII (Boureau et al. 1991). Une des hypothèses qui pourrait expliquer ce phénomène est que les participants atteints de syndromes douloureux chroniques ne présentent pas des douleurs assez importantes pour activer les mécanismes de modulation de la douleur. Cela pourrait expliquer en partie les résultats obtenus dans notre deuxième étude, dans laquelle les seuils de perception de la douleur étaient significativement plus élevés dans le groupe des lombalgiques. Il est premièrement important de rappeler que les participants lombalgiques inclus dans notre étude présentaient une invalidité secondaire à la douleur moyenne de légère à modérée et que leur douleur était en moyenne de faible intensité. Cependant, la faible intensité de la douleur chronique et le type de douleur ne semblent pas pouvoir expliquer l'absence d'activation des CIDN par cette douleur, puisque des résultats similaires ont été obtenus avec des patients souffrant de douleur de type neuropathique d'intensité modérée à sévère (Bouhassira et al. 2003). Dans notre étude, les participants lombalgiques chroniques ne présentaient pas nécessairement tous de la douleur au moment de l'expérimentation. Sachant que l'effet des CIDN ne perdure qu'un court laps de temps après l'arrêt de la contrestimulation nociceptive, cela peut expliquer qu'il n'y ait pas de différence entre les groupes, même si les études suggèrent qu'une douleur chronique n'active pas le CIDN à long terme puisque l'effet ne peut perdurer pour longtemps (van Wijk and Veldhuijzen 2010). Il serait donc suggéré que nos prochaines études incluent ces paramètres.

L'utilisation de la contrestimulation nociceptive est de plus en plus utilisée dans l'évaluation des syndromes douloureux chroniques. Cette fenêtre sur la neurophysiologie offre une meilleure compréhension et ouvre la voie à l'amélioration des traitements offerts. Entre autres, elle peut être utilisée pour évaluer le risque de développer des douleurs de type neuropathique (Yarnitsky et al. 2008). Dans cette étude, Yarnitsky et al. ont employé un

paradigme de contrestimulation nociceptive semblable au nôtre. Il est intéressant de noter que les participants dont les fonctions des CIDN étaient moins efficaces en pré opératoire ont présenté plus de douleur chronique postopératoire. L'amplitude de l'hypoalgésie induite n'était toutefois pas corrélée avec la douleur aiguë en péri opératoire. Ces résultats suggèrent que l'activation des CIDN est utile dans la prévention de la douleur chronique, mais que son rôle en douleur aiguë est moins clair. Un déficit dans les mécanismes de modulation de la douleur existant chez une personne ne souffrant pas de douleur chronique pourrait donc le rendre plus enclin à souffrir de ces douleurs. L'évaluation des mécanismes de modulation de la douleur pourrait donc potentiellement permettre d'identifier les patients qui sont à risque de développer des douleurs chroniques. Cependant, nos résultats ne montrent pas de différence entre les patients atteints de lombalgie chronique non spécifique et les participants sains. Il semble donc qu'un déficit dans les mécanismes évalués par la contrestimulation nociceptive ne soit pas un prérequis pour développer une problématique de douleur chronique. Il y aurait donc certainement d'autres mécanismes et facteurs qui sont impliqués et qui doivent être intégrés dans l'évaluation des prochaines études sur le sujet.

Par ailleurs, il semble que les CIDN puissent aussi être influencés par la présence de douleur chronique et qu'ils ne soient pas qu'un prédicteur de la prédisposition à développer de la douleur chronique. Les conclusions de l'article précédent qui présument que l'évaluation des capacités des CIDN d'un individu semble être contredite par d'autres études. Effectivement, une étude ayant utilisé un paradigme d'HNCS a montré que des patients souffrant de douleur secondaire à de l'ostéoarthrite de la hanche présentaient des déficits de modulation de la douleur par rapport aux contrôles sains. Il est intéressant de noter que les patients n'avaient plus de déficit des mécanismes d'inhibition de la douleur après la chirurgie correctrice (Kosek and Ordeberg 2000). Cela indiquerait donc que le déficit serait causé par la douleur chronique et qu'il serait réversible dans le cas où les patients sont soulagés de leur douleur, du moins dans cette condition. L'état de déficit dans les mécanismes d'inhibition de la douleur pourrait donc être entretenu par la douleur chronique. Les auteurs discutent d'un mécanisme possible fortement intéressant à savoir que le fait de ressentir de la douleur dont l'intensité est faible puisse activer les mécanismes d'inhibition de la douleur, mais qu'une douleur d'intensité plus élevée pourrait en contrepartie submerger les mécanismes d'inhibition

et donc par le fait même augmenter la sensibilité à la douleur (Kosek and Ordeberg 2000). Toutefois, dans d'autres populations, l'hypothèse que la douleur chronique puisse être causée par un dysfonctionnement des mécanismes d'inhibition de la douleur semble plus plausible (Kosek et al. 1996, Maixner et al. 1995).

De plus, des études ont montré que les patients diagnostiqués avec la fibromyalgie présentaient des déficits de modulation de la douleur. Cependant, les résultats d'une étude suggèrent plutôt que cette différence soit attribuable au sexe. En effet, l'effet observé était présent aussi bien chez les femmes saines que chez le groupe des fibromyalgiques constitué seulement de femmes. Les auteurs proposent donc que le déficit soit plutôt lié au sexe qu'au fait de souffrir de fibromyalgie (Staud et al. 2003). Une étude chez les lombalgiques chroniques a aussi trouvé un déficit uniquement chez les femmes (Correa et al. 2015). Cependant, nos études n'ont pas montré de différence entre l'expression des CIDN chez les femmes par rapport aux hommes. Les résultats d'une autre étude ayant utilisé un paradigme de sommation spatiale montrent un déficit dans le recrutement des mécanismes d'inhibition de la douleur chez les patients fibromyalgiques, mais pas chez les lombalgiques (Julien et al. 2005). Ces résultats sont d'ailleurs cohérents avec d'autres études qui ont aussi montré qu'il existe un déficit d'inhibition de la douleur chez les patients fibromyalgiques (Goffaux et al. 2009, Johannesson et al. 2007, Kosek and Hansson 1997, Lautenbacher and Rollman 1997, Normand et al. 2011, Staud 2009, Staud et al. 2003, Vierck 2006). Par ailleurs, il semble que d'autres facteurs que la douleur entrent en jeu pour l'altération des mécanismes d'inhibition de la douleur puisque les résultats d'une étude avec des patients fibromyalgiques qui sont en plus atteints de dépression souffrent d'un dysfonctionnement des mécanismes plus important que les patients fibromyalgiques sans diagnostic de dépression (de Souza et al. 2009).

Qui plus est, plusieurs autres populations hétérogènes de douleur chronique semblent aussi présenter un déficit des mécanismes d'inhibition de la douleur. C'est le cas de ceux diagnostiqués avec des céphalées de tension chroniques (Pielsticker et al. 2005, Sandrini et al. 2006), d'ostéoarthrite de la hanche (Kosek and Ordeberg 2000) et avec le syndrome de l'intestin irritable (Coffin et al. 2004, Heymen et al. 2010, King et al. 2009, Piche et al. 2010, Piche et al. 2011, Piche et al. 2013, Wilder-Smith et al. 2004). Par contre, sans que l'on puisse

expliquer pourquoi, certaines autres populations de patients, dont ceux souffrant d'une myalgie du trapèze chronique (Leffler et al. 2002a), de polyarthrite rhumatoïde (Leffler et al. 2002b), de vestibulodynie (Johannesson et al. 2007) et de la maladie de Parkinson (Mylius et al. 2009) ne montrent pas d'altération dans le recrutement des CIDN. Il en est de même pour les patients avec lombalgie chronique non spécifique, tel que discuté précédemment. Il semble donc qu'une altération des mécanismes d'inhibition de la douleur puisse autant toucher les syndromes douloureux chroniques diffus que localisés. En plus, il ne semble pas y avoir de distinction entre les douleurs provenant du système musculosquelettique que des douleurs provenant d'afférences viscérales. En effet, la modulation de la douleur par un paradigme d'HNCS est altérée chez des patients souffrants du syndrome de l'intestin irritable et cela est corrélé à des facteurs psychologiques (Piche et al. 2011).

Plusieurs questions demeurent donc sans réponse et ouvrent la voie à plusieurs recherches possibles afin d'élucider les causes et implications des déficits des mécanismes d'inhibition de la douleur chez les patients atteints de lombalgie chronique non spécifique. Tout d'abord, il serait intéressant de savoir si ce sont les déficits qui prédisposent au développement de syndromes douloureux chronique ou si plutôt le fait de présenter de la douleur chronique entraîne un dysfonctionnement de ces systèmes. Qui plus est, les études semblent démontrer que les patients atteints de lombalgie chronique non spécifique ne présentent pas les déficits d'inhibition retrouvés chez les autres groupes de patients. Cela nous permet donc de nous demander pour quelles raisons est-ce que les lombalgiques sont-ils différents et ne présentent-ils pas ces mêmes déficits. Qu'est-ce qui peut donc expliquer leur douleur chronique?

Intégrité des mécanismes de modulation de la douleur induits par l'attention sélective et la contrestimulation nociceptive dans la lombalgie chronique non spécifique

Tel que mentionné précédemment, plusieurs populations de patients présentant des douleurs chroniques montrent des déficits dans les mécanismes de modulation endogène de la

douleur. Cela touche des syndromes divers incluant des douleurs localisées et généralisées et d'origine musculosquelettique aussi bien que viscérale. Toutefois, certains syndromes douloureux chroniques, comme les lombalgies chroniques, ne semblent pas montrer de déficit des contrôles inhibiteurs descendants. La raison pour laquelle certains syndromes chroniques sont associés ou non à une altération des mécanismes de modulation de la douleur n'est pas claire. Par ailleurs, nous ne savons pas pour quelle raison la douleur chronique se perpétue lorsque les mécanismes de modulation de la douleur que nous testons à l'aide de nos paradigmes ne sont pas altérés. Dans notre deuxième étude, nous avons comparé des patients atteints de lombalgie chronique non spécifique à des contrôles sains. Les patients lombalgiques ont présenté une hypoalgésie induite par la distraction et par la contrestimulation nociceptive comparable aux contrôles sains. Cela est cohérent avec une autre étude ayant utilisé un paradigme expérimental similaire au nôtre (Mlekusch et al. 2016). Il semblerait donc que l'altération des contrôles inhibiteurs recrutés par un paradigme de HNCS des mécanismes de modulation de la douleur ne puisse expliquer la chronicisation de la douleur chez les lombalgiques. Par ailleurs, dans cette étude les patients devaient avoir une douleur d'au moins 3/10 sur une échelle visuelle analogue au moment de l'expérimentation. Nos résultats ne peuvent donc pas seulement s'expliquer par le fait que nos participants ne présentaient pas nécessairement de douleur au moment de l'expérimentation, même si cela n'a pas été évalué. De plus, cela suggère que le fait que nos patients ne montrent pas de déficit ne puisse totalement s'expliquer par le fait qu'ils avaient une douleur moyenne d'intensité faible (21,8/100) puisque dans cette étude les patients présentaient une douleur au moins de 3/10, et ce, au moment de l'expérimentation. La seule différence notée entre les lombalgiques et les contrôles est que l'effet hypoalgésiant de la contrestimulation qui perdure au-delà du retrait du stimulus durait légèrement moins longtemps chez les lombalgiques, ce qui pourrait orienter vers une piste dans les études sur l'altération de l'inhibition de la douleur. Il n'est toutefois pas clair que cela soit significatif du point de vue clinique. De plus, une étude ayant utilisé un paradigme différent de la contrestimulation nociceptive, soit la sommation spatiale, a aussi trouvé que les lombalgiques recrutaient les mécanismes d'inhibition de manière comparable aux contrôles (Julien et al. 2005). Deux autres études s'étant aussi penchées sur ce sujet n'ont pas trouvé de déficit chez les patients lombalgiques. Toutefois, leurs résultats montrent que les contrôles ne présentaient pas d'hypoalgésie de la douleur lors d'un paradigme de

contrestimulation nociceptive. Cela met donc en doute la validité de leur protocole et de leur organisation expérimentale plutôt que de valider le fait que les lombalgiques n'ont pas de déficit dans les mécanismes inhibiteurs (O'Neill et al. 2014, Owens et al. 2015). Finalement, une seule étude a montré un déficit d'inhibition chez les lombalgiques. Toutefois, en décomposant l'effet, l'altération s'avère seulement observée chez les femmes (Correa et al. 2015). Cela va dans le même sens qu'une étude dont l'échantillon de femmes présentait les mêmes déficits des mécanismes que le groupe des fibromyalgiques, composé uniquement de femmes. Les auteurs suggèrent donc que l'effet pourrait être médié par le sexe plutôt que par la pathologie sous-jacente (Staud et al. 2003).

En conclusion, malgré le fait que la lombalgie chronique soit excessivement prévalente et que plusieurs recherches aient été réalisées afin de tenter de comprendre la physiopathologie sous-jacente, peu de réponses claires demeurent. À la lumière de ces études, il apparaît évident que nous n'arrivons toujours pas à comprendre ce qui prédispose et perpétue la douleur lombaire menant donc à la chronicisation. Qui plus est, il est étrange que les déficits dans les mécanismes de modulation de la douleur qui sont détectés chez plusieurs populations affectées de syndromes douloureux chroniques divers ne soient pas retrouvés chez les lombalgiques. Qu'est-ce qui peut donc expliquer cette différence?

Une des avenues explicatives pourrait être que la population dont il est question soit hétérogène. Il n'existe pas non plus de critères ni d'outils validés pour assurer un diagnostic exact (Itz et al. 2016). En effet, la lombalgie chronique non spécifique est un diagnostic d'exclusion qui peut englober différentes causes et facteurs précipitant et perpétuant la condition. Ce sont des facteurs qui n'ont pas été contrôlés dans notre étude, ni dans les autres études s'étant intéressées au phénomène. Il s'agit d'ailleurs d'une problématique relevée par une revue portant sur la compréhension des facteurs impliqués dans la chronicisation (Chou and Shekelle 2010). Ce que la littérature suggère est que la lombalgie chronique non spécifique serait en soi différente des autres syndromes douloureux chroniques. D'ailleurs, chez les adultes, des facteurs psychosociaux sont particulièrement associés au développement de la lombalgie tels que le stress, l'anxiété et la dépression (Hoy et al. 2010). Une meilleure

compréhension de l'implication de ces facteurs est essentielle dans l'élaboration d'une prise en charge adéquate chez ces patients.

Facteurs impliqués dans le développement de douleur chronique dans la lombalgie aiguë

Tel que mentionné précédemment, des facteurs extérieurs aux mécanismes d'inhibition de la douleur mesurés par un paradigme de contrestimulation nociceptive doivent être en cause dans la lombalgie chronique non spécifique. Des facteurs psychosociaux seraient possiblement en cause. Effectivement, le passage de la douleur aiguë à chronique serait influencé de manière indépendante par la dépression, la détresse psychologique, les stratégies de coping passives et des croyances de peur et l'évitement (Ramond et al. 2011). Il existe par ailleurs plusieurs autres éléments comme les comportements d'appréhension-évitement, la réaction catastrophique, le sentiment d'auto-efficacité et la dépression qui sont des prédicteurs des conséquences de la lombalgie. De surcroît, ils semblent aussi être impliqués dans l'effet du traitement et influencent son efficacité (Mansell et al. 2016).

Plusieurs facteurs sont donc impliqués dans l'évolution de la douleur aiguë vers la chronicité. Une revue de la littérature s'est intéressée aux facteurs prédicteurs du développement de la douleur chronique chez des patients atteints de lombalgie aiguë (Chou and Shekelle 2010). Plusieurs facteurs prédisposant un individu au développement de douleur lombaire chronique ont été identifiés. Cela ouvre d'autres pistes de recherche afin de compléter les études s'intéressant aux mécanismes d'inhibition de la douleur. Les auteurs suggèrent d'évaluer la présence de drapeaux jaunes qui peuvent nettement influencer le pronostic comme la présence de psychopathologie préexistante, l'utilisation de stratégies de coping maladaptées comme éviter les activités usuelles par peur de provocation de douleur au dos, l'éducation et le statut socioéconomique, le fait d'avoir une mauvaise satisfaction au travail, d'avoir un travail physique, de présenter un mauvais état de santé de base, etc. (Chou and Shekelle 2010). Cela va aussi dans le même sens que les études s'étant intéressées, tout comme nous, à l'altération de ces contrôles de la douleur. En effet, tel que discuté dans les sections précédentes, le dysfonctionnement ne peut expliquer le phénomène. La divergence de

résultats entre les différentes études peut plus probablement être expliquée par la diversité des problèmes ayant mené à une chronicisation. Plusieurs facteurs de risques individuels ont été trouvés positivement corrélés dans cette revue de la littérature, et devraient donc être inclus dans les prochaines études.

Tout comme plusieurs syndromes douloureux chroniques d'origine musculo-squelettique, le modèle d'appréhension-évitement donne des pistes d'explications en ce qui concerne la chronicisation de la douleur dans la lombalgie chronique non spécifique (Vlaeyen and Linton 2000). Le modèle explique que l'évitement des mouvements et activités est basé sur la peur. Ce phénomène serait un acteur important dans le développement de la lombalgie chronique. La réaction catastrophique face à la douleur est une réaction adverse envers celle-ci et est prémonitoire de la peur reliée à la douleur. Il a d'ailleurs été suggéré dans une étude que la réaction catastrophique face à la douleur soit le facteur prédicteur le plus important pour le développement de douleur lombaire chronique après un événement aigu (Burton et al. 1995). D'autres facteurs qui semblent être reliés avec la réaction catastrophique face à la douleur sont l'affect négatif et la sensibilité face à l'anxiété (Vlaeyen and Linton 2000). Dans une étude, il a d'ailleurs été démontré que les patients atteints de lombalgie chronique qui ont une plus grande sensibilité à l'anxiété ont plus tendance à éviter les activités (Asmundson and Norton 1995). D'ailleurs, la sensibilité à l'anxiété serait le facteur qui influence la peur d'avoir mal (Vlaeyen and Linton 2000).

Il est donc suggéré d'adopter une approche systématique afin d'évaluer les patients avec une lombalgie aiguë et d'évaluer la présence de ces drapeaux jaunes, ce qui permet de prédire la persistance de lombalgie à un an. Malgré le fait que l'on commence à comprendre plus quels facteurs sont impliqués dans la chronicisation, la physiopathologie exacte n'est pas définie (Chou and Shekelle 2010). À ce jour, il n'est donc toujours pas compris, par quels mécanismes certaines personnes développeront des problèmes de lombalgie chronique non spécifique après un événement aigu. Des pistes nous permettent de tenter de dépister les individus à risque, mais aucun outil spécifique conçu pour le dépistage n'a été mis au point. Par ailleurs, plusieurs avenues de prise en charge ont été pensées, mais il manque encore des études afin de les valider. Actuellement, les lignes directrices recommandent de dépister et

prendre en charge les facteurs psychosociaux (Koes et al. 2010, Mayer et al. 2010). Par contre, les résultats ne semblent pas clairs, ce qui signifie que le fait d'aborder ces issues n'influence pas nécessairement le pronostic (Linton and Shaw 2011). Finalement, il est très important d'améliorer la compréhension des facteurs influençant le pronostic et d'identifier les facteurs qui sont en lien avec un meilleur pronostic.

Implications pour des avenues thérapeutiques futures

Avenues pharmacologiques

Malgré le fait que les mécanismes impliqués dans l'analgésie induite par HNCS ne soient pas complètement élucidés, des pistes de traitement qui fonctionnent via l'optimisation de ces voies inhibitrices sont envisagées. Tout d'abord, il est intéressant de noter que l'effet des CIDN serait médié par les opiacés (Dickenson and Le Bars 1987b, Le Bars et al. 1981). Cependant, les résultats chez les humains semblent contradictoires. Une étude a trouvé qu'il y avait une diminution de l'activation de ces mécanismes lors de l'administration de morphine (Le Bars et al. 1992b, Martini et al. 2015). D'un autre côté, il a été montré que son effet est nettement bloqué par la naloxone (Julien and Marchand 2006, Koppert et al. 2005, Willer et al. 1990) ainsi que par la naltrexone (King et al. 2013) qui sont des antagonistes opioïdiques. Ces études suggèrent donc que la prise d'opiacés active les mécanismes de modulation endogènes de la douleur. Plus précisément, la buprenorphine et le fentanyl augmentent l'hypoalgésie induite par un protocole de contrestimulation nociceptive chez des individus sains (Arendt-Nielsen et al. 2012). Ce n'est cependant pas le cas du tapentadol qui n'aurait aucun effet sur l'amplitude de l'hypoalgésie induite par HNCS. Le mécanisme d'action de cette molécule est différent, ce qui peut expliquer la divergence (Martini et al. 2015). Toutefois, ces résultats ne semblent pas extrapolables à des patients atteints de douleur chronique, chez qui la prise à long terme semblerait induire un effet inverse et causer une hyperalgésie (Ram et al. 2008). Il n'est donc pas clair si les opiacés sont une avenue thérapeutique efficace à long terme chez cette population.

L'évaluation de l'analgésie induite par HNCS est particulièrement intéressante puisqu'elle a le potentiel de devenir un outil permettant de prédire la réponse aux analgésiques

couramment utilisés dans notre pratique. Plusieurs études se sont intéressées à ce sujet, mais les résultats sont mitigés. Par exemple, la magnitude de l'effet HNCS ne semble pas être un bon prédicteur de l'effet antalgique de l'oxycodone (Eisenberg et al. 2010). De plus, l'analésie induite par HNCS n'a pas prédit l'effet analgésique du pregabalin chez des patients souffrant d'une pancréatite chronique (Olesen et al. 2013). Ce résultat s'explique probablement par son mécanisme d'action et le fait qu'il n'implique probablement pas les mécanismes des CIDN (Yarnitsky 2015). Cependant, une étude chez des participants sains suggère que l'amplitude de l'hypoalgésie induite par le pregabalin est corrélée à l'inefficacité des mécanismes de modulation de la douleur au niveau de base (Sugimine et al. 2017). Par ailleurs, une étude intéressante a montré que les patients souffrant d'une polyneuropathie diabétique douloureuse dont les mécanismes d'inhibition de la douleur sont peu efficaces sont ceux qui bénéficient le plus de la prise de duloxetine par rapport à ceux qui ont préalablement des mécanismes HNCS efficaces (Yarnitsky et al. 2012). Un effet similaire est observé avec le tapentadol dans laquelle l'inefficacité des CIDN au début de l'étude corrèle avec l'efficacité du traitement (Niesters et al. 2014). Ces résultats permettent d'avancer l'hypothèse que ces traitements seraient très efficaces, mais seulement chez des patients présentant préalablement des déficits d'inhibition de la douleur mesurés par un paradigme d'HNCS. Bref, ces études nous indiquent une fois de plus que le traitement de la douleur est complexe et doit être planifié de manière plus individualisée.

D'autres avenues en recherche explorent l'effet plutôt à long terme que peut avoir l'utilisation des analgésiques sur l'évolution de la fonction des mécanismes d'inhibition de la douleur mesurés par un paradigme HNCS. Tel que discuté précédemment, il a été montré que l'analésie induite par HNCS s'améliore après quatre semaines de prise de tapentadol (Niesters et al. 2014). Aussi, un traitement de trois semaines avec le pregabalin a amélioré les mécanismes de modulation de la douleur chez des patients souffrant de douleur chronique secondaire à une pancréatite chronique (Bouwense et al. 2012). Contrairement à ces résultats, le paracétamol a efficacement amélioré la fonction des CIDN chez les sujets sains, mais pas chez des patients atteints de fibromyalgie, ni de polyarthrite rhumatoïde (Meeus et al. 2013). Dans un même ordre d'idées, les ISRN, les antidépresseurs tricycliques et le tapentadol sont trois classes de molécules qui agissent en inhibant la recapture de la sérotonine et de la

norépinéphrine. De cette façon, ils amélioreraient l'analgésie induite par HNCS, et ce, plus particulièrement chez les individus chez qui ces mécanismes sont déficients. En contrepartie, ils seraient d'une efficacité moindre chez ceux qui ont CPM efficace (Yarnitsky 2015). Finalement, il y a donc encore plus d'arguments en faveur de l'idée que l'avenir en traitement de la douleur vise à individualiser la prise en charge. Ce que les chercheurs proposent, c'est de trouver un modèle afin de coupler le patron de dysfonction d'inhibition de la douleur avec un médicament qui est en mesure d'améliorer spécifiquement cette dysfonction. Avec les données étudiées chez les lombalgiques chroniques, je crois qu'il est à l'avantage des médecins, des autres intervenants impliqués dans le traitement de la douleur ainsi que des patients d'aussi impliquer l'analyse des composantes associées à la douleur chronique autre que les mécanismes d'inhibition de la douleur dans la planification des traitements.

Avenues non pharmacologiques

Tel que discuté dans la section précédente, la compréhension plus élaborée des mécanismes neurophysiologiques sous-tendant l'analgésie induite par HNCS permet d'inférer des solutions pharmacologiques au traitement lorsque les mécanismes sont dysfonctionnels. Cependant, chez certains individus atteints de douleur chronique et chez les lombalgiques chroniques qui ne semblent pas montrer de déficit de ces mécanismes, d'autres options de traitements doivent être envisagées.

Chez notre groupe d'intérêt, soit les lombalgiques chroniques, plusieurs options de traitement existent, mais malheureusement peu possèdent un niveau d'évidence élevé (Chou et al. 2007a). Étant donné qu'un état d'hypervigilance et de réaction catastrophique face à la douleur puisse être impliqué dans la perpétuation de la douleur lombaire chronique, l'évaluation de l'effet de thérapies psychologiques s'avère incontournable. Les conclusions d'une revue systématique de la littérature indiquent que des interventions psychologiques sont efficaces pour les lombalgies chroniques (Chou et al. 2007b).

Plusieurs patients souffrant de douleur chronique sont aussi affectés par des comorbidités comme l'anxiété, la dépression et des modifications de la mémoire et des fonctions cognitives. Par ailleurs, la présence de ces comorbidités assombrit le pronostic de

leur condition (Bushnell et al. 2015). Cela supporte l'efficacité potentielle des thérapies s'adressant à la sphère psychologique. En effet, la thérapie cognitivocomportementale appliquée à la douleur chronique produirait son effet via une augmentation de l'auto-efficacité et une diminution de la réaction catastrophique face à la douleur (Turner et al. 2016). Elle vise l'apprentissage du développement d'outils utiles pour la gestion de la douleur ainsi que de la diminution des réponses émotionnelles négatives (Turner et al. 2016). Cette thérapie s'avère efficace pour plusieurs syndromes douloureux chroniques et est recommandée pour les patients souffrant de douleurs lombaires chroniques (Cherkin et al. 2016). Cependant, l'accès à cette thérapie s'avère souvent limité, ce qui nécessite de trouver des solutions plus accessibles pour nos patients.

Dans cette perspective, la méditation pleine conscience est une autre option efficace dans le traitement de la douleur chronique. Un essai randomisé contrôlé s'est intéressé à la comparaison entre l'effet de la pratique de méditation pleine conscience par rapport à la thérapie cognitivocomportementale et aux traitements usuels (Cherkin et al. 2016). Il s'est avéré que ces interventions ont toutes deux apporté une amélioration plus importante que le traitement usuel, et ce, aussi bien à court qu'à long terme puisque le suivi de l'étude s'est étalé sur une année. Qui plus est, il n'y avait pas de différence entre les deux traitements, suggérant qu'elles sont deux options valables et efficaces à conseiller à nos patients. Une autre étude randomisée contrôlée a montré que la méditation pleine conscience s'est montrée efficace en ce qui concerne l'amélioration de la fonction immédiatement après le traitement, mais pas lors du suivi à six mois (Morone et al. 2016). Cela suggère probablement que lorsque l'on instigue ce genre de thérapie, il faut s'assurer de la maintenir au long cours. Les suivis et conseils aux patients devraient donc tenir compte que l'effet à long terme observé semble être associé à une thérapie qui se poursuit à long terme, étant donné que les séances s'étaient seulement sur huit semaines dans cette étude. Cependant, l'effet positif sur la réduction de la douleur était encore présent plusieurs mois après la fin de la thérapie, témoignant du potentiel énorme de ces thérapies. Bref, la thérapie cognitivocomportementale et la méditation pleine conscience sont deux avenues de traitements non invasifs et efficaces à recommander à nos patients souffrant de lombalgie chronique. Elles peuvent par ailleurs facilement se combiner à d'autres traitements.

Apports de la thèse

Cette thèse est constituée de deux études qui ont contribué à l'avancement de la compréhension des mécanismes sous-jacents à l'analgésie induite par HNCS. De plus, à la lumière des résultats, elle propose une avenue différente vers la compréhension et les avenues de traitements potentiels chez les patients atteints de lombalgie chronique non spécifique.

Tout d'abord, dans notre première étude, le protocole mis au point est original en incluant la mesure du RIII tout en ayant comme tâche d'attention, une distraction plus proche de celle pouvant être impliquée dans l'analgésie induite par HNCS. Nous avons pu de cette façon démontrer que l'analgésie induite par HNCS était indépendante de la distraction. Il s'agissait ici d'un débat de longue date. Contrairement aux autres études, notre tâche de distraction est directement reliée au type de stimulus impliqué dans la contrestimulation nociceptive. Par ailleurs, nous avons pu démontrer que l'effet de l'analgésie induite par la contrestimulation nociceptive est additif et que leur interaction n'implique pas la modulation descendante. Les mécanismes impliqués dans l'hypoalgésie induite par la distraction et par HNCS sont donc partiellement distincts. Cela ouvre la voie à des études s'intéressant aux mécanismes cérébraux et cérébro-spinaux spécifiques impliqués. Il s'agit d'une étude réalisée avec le même paradigme expérimental, mais cette fois en utilisant l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle afin d'élucider les régions cérébrales impliquées et d'inférer des mécanismes.

De plus, notre deuxième étude a permis d'étudier des patients atteints de lombalgie chronique non spécifique. Il s'agit d'un problème très prévalent et apportant un coût important à la société tout en nuisant à la qualité de vie de millions de Canadiens. À ce jour, les mécanismes physiopathologiques impliqués dans le développement de la lombalgie chronique n'ont pas été élucidés. Ce que notre étude suggère, c'est que les mécanismes de l'analgésie induite par la distraction et par la contrestimulation nociceptive ne sont pas altérés chez ces patients. Cela suggère des changements majeurs dans les optiques de traitements. En effet, à la lumière des recherches, il semble que les patients présentant des déficits des mécanismes d'inhibition de la douleur bénéficient des molécules pharmacologiques qui visent à augmenter

le fonctionnement de ces voies. Cependant, nous montrons que les lombalgiques chroniques ne présentent pas ces déficits. Nous suggérons plutôt aux praticiens de mettre l'emphasis de la prise en charge sur l'analyse des facteurs psychologiques et d'inclure des thérapies comme la thérapie cognitivocomportementale et la méditation pleine conscience. Par ailleurs, cette étude a intégré des mesures d'activité cérébrale via l'enregistrement de potentiels évoqués et montre que l'inhibition de l'activation cérébrale par la douleur n'était pas non plus différente entre les lombalgiques et les contrôles. Les résultats suggèrent aussi que lorsque la direction de l'attention n'est pas contrôlée, certains effets d'HNCS sur l'activation cérébrale peuvent être expliqués par l'attention. Finalement, ces mesures objectives corroborent la validité de notre protocole et son efficacité à contrôler la direction de l'attention.

Limites de ces études

Malgré le fait que nos études aient apporté des résultats intéressants, elles présentent des limites qui doivent être mentionnées. Tout d'abord, les participants inclus dans notre première étude étaient jeunes, ce qui rend la généralisation des résultats à des personnes plus âgées plus difficilement interprétable. Cela est d'autant plus vrai puisque les mécanismes d'inhibition de la douleur induits par HNCS diminuent avec le vieillissement. Par ailleurs, nous avons utilisé une mesure de distraction pour laquelle il est impossible de mesurer de manière objective la distraction induite chez les participants. Ensuite, dans notre deuxième étude les participants atteints de lombalgie chronique présentaient une atteinte légère à modérée. Cela fait que nous aurions possiblement pu avoir des résultats différents avec une population plus gravement atteinte. Nos résultats sont donc seulement généralisables aux patients avec une atteinte légère à modérée. Qui plus est, nous n'avons pas tenu compte des variables psychologiques dans l'analyse de nos résultats. Il aurait été intéressant d'inclure ces données, sachant qu'il s'agit fort probablement de variables hautement impliquées dans la physiopathologie. De plus, notre échantillon était petit. Cela fait que nous n'avons pu créer des subdivisions et parvenir à trouver des sous-groupes chez les lombalgiques. À la lumière des analyses, il s'agit fort probablement d'un groupe hétérogène qui serait intéressant de décortiquer.

Conclusion

Cette thèse contribue à l'élucidation des mécanismes de modulation de la douleur. Grâce à ce travail, nous avons premièrement pu démontrer que l'hypoalgésie induite par la contrestimulation nociceptive se produit de manière indépendante de l'attention. Ensuite, nos études montrent que l'hypoalgésie induite par la distraction a la capacité de majorer celle induite par la contrestimulation nociceptive. Ces modalités hypoalgésiantes semblent toutefois agir via des mécanismes qui sont en partie distincts, ce qui a été validé par des données électrophysiologiques. Cela ouvre donc la voie vers l'exploration de plusieurs cibles thérapeutiques. Finalement, cette thèse a aussi montré que les patients atteints de lombalgie chronique non spécifique ne présentent pas de déficits de modulation de la douleur, contrairement à plusieurs syndromes douloureux chroniques. Les thérapies ciblant l'amélioration de ces mécanismes ont donc peu de chances de fonctionner chez ces derniers. Les études futures pourront donc s'intéresser aux causes de la chronicisation de la douleur chez cette population, ainsi qu'au développement de thérapies ciblées.

Bibliographie

- Albe-Fessard, D., Berkley, K. J., Kruger, L., Ralston, H. J. 3rd and Willis, W. D., Jr. (1985). "Diencephalic mechanisms of pain sensation." Brain Res **356**(3): 217-296.
- Allport, A. (1989). Visual attention. Foundation of cognitive Science. M. I. Posner. Cambridge, MA, MIT Press: 631-682.
- Andersen, O. K., Sonnenborg, F. A. and Arendt-Nielsen, L. (2001). "Reflex receptive fields for human withdrawal reflexes elicited by non-painful and painful electrical stimulation of the foot sole." Clin Neurophysiol **112**(4): 641-649.
- Apkarian, A. V., Bushnell, M. C., Treede, R. D. and Zubieta, J. K. (2005). "Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease." Eur J Pain **9**(4): 463-484.
- Apkarian, A. V., Sosa, Y., Krauss, B. R., Thomas, P. S., Fredrickson, B. E., Levy, R. E., Harden, R. N. and Chialvo, D. R. (2004). "Chronic pain patients are impaired on an emotional decision-making task." Pain **108**(1-2): 129-136.
- Apkarian, M. C. B. e. A. V. (2006). "Representation of pain in the brain." McMahon, Wall and Melkack, Textbook of Pain 5th edition: 126.
- Arendt-Nielsen, L., Andresen, T., Malver, L. P., Oksche, A., Mansikka, H. and Drewes, A. M. (2012). "A double-blind, placebo-controlled study on the effect of buprenorphine and fentanyl on descending pain modulation: a human experimental study." Clin J Pain **28**(7): 623-627.
- Asmundson, G. J. and Norton, G. R. (1995). "Anxiety sensitivity in patients with physically unexplained chronic back pain: a preliminary report." Behav Res Ther **33**(7): 771-777.

- Baddeley, A. (2003). "Working memory: looking back and looking forward." Nat Rev Neurosci **4**(10): 829-839.
- Balague, F., Mannion, A. F., Pellise, F. and Cedraschi, C. (2012). "Non-specific low back pain." Lancet **379**(9814): 482-491.
- Bantick, S. J., Wise, R. G., Ploghaus, A., Clare, S., Smith, S. M. and Tracey, I. (2002). "Imaging how attention modulates pain in humans using functional MRI." Brain **125**(Pt 2): 310-319.
- Basbaum, A. I. and Fields, H. L. (1984). "Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry." Annu Rev Neurosci **7**: 309-338.
- Baskin, D. S., Mehler, W. R., Hosobuchi, Y., Richardson, D. E., Adams, J. E. and Flitter, M. A. (1986). "Autopsy analysis of the safety, efficacy and cartography of electrical stimulation of the central gray in humans." Brain Res **371**(2): 231-236.
- Beck, J. G., Freeman, J. B., Shipherd, J. C., Hamblen, J. L. and Lackner, J. M. (2001). "Specificity of Stroop interference in patients with pain and PTSD." J Abnorm Psychol **110**(4): 536-543.
- Becker, A., Held, H., Redaelli, M., Strauch, K., Chenot, J. F., Leonhardt, C., Keller, S., Baum, E., Pfingsten, M., Hildebrandt, J., Basler, H. D., Kochen, M. M. and Donner-Banzhoff, N. (2010). "Low back pain in primary care: costs of care and prediction of future health care utilization." Spine (Phila Pa 1976) **35**(18): 1714-1720.
- Beecher, H. K. (1946). "Pain in Men Wounded in Battle." Ann Surg **123**(1): 96-105.
- Bernard, J. F., Villanueva, L., Carroue, J. and Le Bars, D. (1990). "Efferent projections from the subnucleus reticularis dorsalis (SRD): a Phaseolus vulgaris leucoagglutinin study in the rat." Neurosci Lett **116**(3): 257-262.

- Bingel, U. and Tracey, I. (2008). "Imaging CNS modulation of pain in humans." Physiology (Bethesda) **23**: 371-380.
- Blomqvist, A. and Berkley, K. J. (1992). "A re-examination of the spino-reticulo-diencephalic pathway in the cat." Brain Res **579**(1): 17-31.
- Bouhassira, D. and Danziger, N. (2006). "Investigation of brainstem: descending pain modulation in animals and humans." Suppl Clin Neurophysiol **58**: 134-149.
- Bouhassira, D., Danziger, N., Attal, N. and Guirimand, F. (2003). "Comparison of the pain suppressive effects of clinical and experimental painful conditioning stimuli." Brain **126**(Pt 5): 1068-1078.
- Bouhassira, D., Le Bars, D., Bolgert, F., Laplane, D. and Willer, J. C. (1993). "Diffuse noxious inhibitory controls in humans: a neurophysiological investigation of a patient with a form of Brown-Sequard syndrome." Ann Neurol **34**(4): 536-543.
- Bouhassira, D., Moisset, X., Jouet, P., Duboc, H., Coffin, B. and Sabate, J. M. (2013). "Changes in the modulation of spinal pain processing are related to severity in irritable bowel syndrome." Neurogastroenterol Motil **25**(7): 623-e468.
- Bouhassira, D., Sabate, J. M., Coffin, B., Le Bars, D., Willer, J. C. and Jian, R. (1998). "Effects of rectal distensions on nociceptive flexion reflexes in humans." Am J Physiol **275**(3 Pt 1): G410-417.
- Bouhassira, D., Villanueva, L., Bing, Z. and le Bars, D. (1992a). "Involvement of the subnucleus reticularis dorsalis in diffuse noxious inhibitory controls in the rat." Brain Res **595**(2): 353-357.

- Bouhassira, D., Villanueva, L. and Le Bars, D. (1988). "Intracerebroventricular morphine decreases descending inhibitions acting on lumbar dorsal horn neuronal activities related to pain in the rat." J Pharmacol Exp Ther **247**(1): 332-342.
- Bouhassira, D., Villanueva, L. and Le Bars, D. (1992b). "Effects of systemic morphine on diffuse noxious inhibitory controls: role of the periaqueductal grey." Eur J Pharmacol **216**(2): 149-156.
- Boureau, F., Luu, M. and Doubrere, J. F. (1991). "Study of experimental pain measures and nociceptive reflex in chronic pain patients and normal subjects." Pain **44**(2): 131-138.
- Bouwense, S. A., Olesen, S. S., Drewes, A. M., Poley, J. W., van Goor, H. and Wilder-Smith, O. H. (2012). "Effects of pregabalin on central sensitization in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial." PLoS One **7**(8): e42096.
- Braz, J., Solorzano, C., Wang, X. and Basbaum, A. I. (2014). "Transmitting pain and itch messages: a contemporary view of the spinal cord circuits that generate gate control." Neuron **82**(3): 522-536.
- Burton, A. K., Tillotson, K. M., Main, C. J. and Hollis, S. (1995). "Psychosocial predictors of outcome in acute and subchronic low back trouble." Spine (Phila Pa 1976) **20**(6): 722-728.
- Bushnell, M. C., Case, L. K., Ceko, M., Cotton, V. A., Gracely, J. L., Low, L. A., Pitcher, M. H. and Villemure, C. (2015). "Effect of environment on the long-term consequences of chronic pain." Pain **156 Suppl 1**: S42-49.
- Bushnell, M. C., Ceko, M. and Low, L. A. (2013). "Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain." Nat Rev Neurosci **14**(7): 502-511.

- Bushnell, M. C., Duncan, G. H., Dubner, R. and He, L. F. (1984). "Activity of trigeminothalamic neurons in medullary dorsal horn of awake monkeys trained in a thermal discrimination task." J Neurophysiol **52**(1): 170-187.
- Bushnell, M. C., Duncan, G. H., Dubner, R., Jones, R. L. and Maixner, W. (1985). "Attentional influences on noxious and innocuous cutaneous heat detection in humans and monkeys." J Neurosci **5**(5): 1103-1110.
- Bushnell, M. C., Duncan, G. H., Hofbauer, R. K., Ha, B., Chen, J. I. and Carrier, B. (1999). "Pain perception: is there a role for primary somatosensory cortex?" Proc Natl Acad Sci U S A **96**(14): 7705-7709.
- Cadden, S. W., Villanueva, L., Chitour, D. and Le Bars, D. (1983). "Depression of activities of dorsal horn convergent neurones by propriospinal mechanisms triggered by noxious inputs; comparison with diffuse noxious inhibitory controls (DNIC)." Brain Res **275**(1): 1-11.
- Campbell, C. M., France, C. R., Robinson, M. E., Logan, H. L., Geffken, G. R. and Fillingim, R. B. (2008). "Ethnic differences in diffuse noxious inhibitory controls." J Pain **9**(8): 759-766.
- Chang, L. (2005). "Brain responses to visceral and somatic stimuli in irritable bowel syndrome: a central nervous system disorder?" Gastroenterol Clin North Am **34**(2): 271-279.
- Chen, A. C., Treede, R. D. and Bromm, B. (1985). "Tonic pain inhibits phasic pain: evoked cerebral potential correlates in man." Psychiatry Res **14**(4): 343-351.

- Cherkin, D. C., Sherman, K. J., Balderson, B. H., Cook, A. J., Anderson, M. L., Hawkes, R. J., Hansen, K. E. and Turner, J. A. (2016). "Effect of Mindfulness-Based Stress Reduction vs Cognitive Behavioral Therapy or Usual Care on Back Pain and Functional Limitations in Adults With Chronic Low Back Pain: A Randomized Clinical Trial." JAMA **315**(12): 1240-1249.
- Chou, R., Qaseem, A., Snow, V., Casey, D., Cross, J. T., Jr., Shekelle, P., Owens, D. K., Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of, American College of and American Pain Society Low Back Pain Guidelines. (2007a). "Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society." Ann Intern Med **147**(7): 478-491.
- Chou, R., Huffman, L. H., American Pain, S. and American College of, P. (2007b). "Nonpharmacologic therapies for acute and chronic low back pain: a review of the evidence for an American Pain Society/American College of Physicians clinical practice guideline." Ann Intern Med **147**(7): 492-504.
- Chou, R. and Shekelle, P. (2010). "Will this patient develop persistent disabling low back pain?" JAMA **303**(13): 1295-1302.
- Coffin, B., Bouhassira, D., Sabate, J. M., Barbe, L. and Jian, R. (2004). "Alteration of the spinal modulation of nociceptive processing in patients with irritable bowel syndrome." Gut **53**(10): 1465-1470.
- Cormier, S., Piche, M. and Rainville, P. (2013). "Expectations modulate heterotopic noxious counter-stimulation analgesia." J Pain **14**(2): 114-125.
- Correa, J. B., Costa, L. O., de Oliveira, N. T., Sluka, K. A. and Liebano, R. E. (2015). "Central sensitization and changes in conditioned pain modulation in people with chronic nonspecific low back pain: a case-control study." Exp Brain Res **233**(8): 2391-2399.

- Craig, A. D. and Andrew, D. (2002). "Responses of spinothalamic lamina I neurons to repeated brief contact heat stimulation in the cat." J Neurophysiol **87**(4): 1902-1914.
- Craig, J. O. D. a. A. D. (2006). Ascending projection systems. Textbook of Pain. S. B. M. a. M. Koltzenburg, Elsevier: 205-223.
- Crombez, G., Eccleston, C., Baeyens, F. and Eelen, P. (1997). "Habituation and the interference of pain with task performance." Pain **70**(2-3): 149-154.
- Crombez, G., Heathcote, L. C. and Fox, E. (2015). "The puzzle of attentional bias to pain: beyond attention." Pain **156**(9): 1581-1582.
- Crombez, G., Van Ryckeghem, D. M., Eccleston, C. and Van Damme, S. (2013). "Attentional bias to pain-related information: a meta-analysis." Pain **154**(4): 497-510.
- Daenen, L., Nijs, J., Roussel, N., Wouters, K., Van Loo, M. and Cras, P. (2013). "Dysfunctional pain inhibition in patients with chronic whiplash-associated disorders: an experimental study." Clin Rheumatol **32**(1): 23-31.
- Danziger, N., Fournier, E., Bouhassira, D., Michaud, D., De Broucker, T., Santarcangelo, E., Carli, G., Chertock, L. and Willer, J. C. (1998). "Different strategies of modulation can be operative during hypnotic analgesia: a neurophysiological study." Pain **75**(1): 85-92.
- De Broucker, T., Cesaro, P., Willer, J. C. and Le Bars, D. (1990). "Diffuse noxious inhibitory controls in man. Involvement of the spinoreticular tract." Brain **113** (Pt 4): 1223-1234.
- de Souza, J. B., Potvin, S., Goffaux, P., Charest, J. and Marchand, S. (2009). "The deficit of pain inhibition in fibromyalgia is more pronounced in patients with comorbid depressive symptoms." Clin J Pain **25**(2): 123-127.

- Defrin, R., Peleg, S., Weingarden, H., Heruti, R. and Urca, G. (2007). "Differential effect of supraspinal modulation on the nociceptive withdrawal reflex and pain sensation." Clin Neurophysiol **118**(2): 427-437.
- Deyo, R. A. and Phillips, W. R. (1996). "Low back pain. A primary care challenge." Spine (Phila Pa 1976) **21**(24): 2826-2832.
- Dickenson, A. H. and Le Bars, D. (1987a). "Supraspinal morphine and descending inhibitions acting on the dorsal horn of the rat." J Physiol **384**: 81-107.
- Dickenson, A. H. and Le Bars, D. (1987b). "Lack of evidence for increased descending inhibition on the dorsal horn of the rat following periaqueductal grey morphine microinjections." Br J Pharmacol **92**(2): 271-280.
- Dowman, R. (1994a). "SEP topographies elicited by innocuous and noxious sural nerve stimulation. I. Identification of stable periods and individual differences." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **92**(4): 291-302.
- Dowman, R. (1994b). "SEP topographies elicited by innocuous and noxious sural nerve stimulation. II. Effects of stimulus intensity on topographic pattern and amplitude." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **92**(4): 303-315.
- Dowman, R. (2001). "Attentional set effects on spinal and supraspinal responses to pain." Psychophysiology **38**(3): 451-464.
- Dowman, R. (2002). "Pain-evoked anterior cingulate activity generating the negative difference potential may reflect response selection processes." Psychophysiology **39**(3): 369-379.

- Dowman, R. and Darcey, T. M. (1994). "SEP topographies elicited by innocuous and noxious sural nerve stimulation. III. Dipole source localization analysis." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **92**(5): 373-391.
- Downar, J., Mikulis, D. J. and Davis, K. D. (2003). "Neural correlates of the prolonged salience of painful stimulation." Neuroimage **20**(3): 1540-1551.
- Dum, R. P., Levinthal, D. J. and Strick, P. L. (2009). "The spinothalamic system targets motor and sensory areas in the cerebral cortex of monkeys." J Neurosci **29**(45): 14223-14235.
- Eccleston, C. and Crombez, G. (1999). "Pain demands attention: a cognitive-affective model of the interruptive function of pain." Psychol Bull **125**(3): 356-366.
- Eccleston, C. and Crombez, G. (2005). "Attention and pain: merging behavioural and neuroscience investigations." Pain **113**(1-2): 7-8.
- Edwards, L., Ring, C., France, C. R., al'Absi, M., McIntyre, D., Carroll, D. and Martin, U. (2007). "Nociceptive flexion reflex thresholds and pain during rest and computer game play in patients with hypertension and individuals at risk for hypertension." Biol Psychol **76**(1-2): 72-82.
- Edwards, R. R., Ness, T. J., Weigent, D. A. and Fillingim, R. B. (2003a). "Individual differences in diffuse noxious inhibitory controls (DNIC): association with clinical variables." Pain **106**(3): 427-437.
- Edwards, R. R., Fillingim, R. B. and Ness, T. J. (2003b). "Age-related differences in endogenous pain modulation: a comparison of diffuse noxious inhibitory controls in healthy older and younger adults." Pain **101**(1-2): 155-165.

- Eisenberg, E., Midbari, A., Haddad, M. and Pud, D. (2010). "Predicting the analgesic effect to oxycodone by 'static' and 'dynamic' quantitative sensory testing in healthy subjects." Pain **151**(1): 104-109.
- Elomaa, M. M., de C Williams, A. C. and Kalso, E. A. (2009). "Attention management as a treatment for chronic pain." Eur J Pain **13**(10): 1062-1067.
- Fields, H. L. and Basbaum, A. I. (1978). "Brainstem control of spinal pain-transmission neurons." Annu Rev Physiol **40**: 217-248.
- Fields, H. L., Heinricher, M. M. and Mason, P. (1991). "Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits." Annu Rev Neurosci **14**: 219-245.
- Frankenstein, U. N., Richter, W., McIntyre, M. C. and Remy, F. (2001). "Distraction modulates anterior cingulate gyrus activations during the cold pressor test." Neuroimage **14**(4): 827-836.
- French, D. J., France, C. R., France, J. L. and Arnott, L. F. (2005). "The influence of acute anxiety on assessment of nociceptive flexion reflex thresholds in healthy young adults." Pain **114**(3): 358-363.
- Ge, H. Y., Madeleine, P. and Arendt-Nielsen, L. (2004). "Sex differences in temporal characteristics of descending inhibitory control: an evaluation using repeated bilateral experimental induction of muscle pain." Pain **110**(1-2): 72-78.
- Geert, C., Lauren, C. H. and Elaine, F. (2015). "The puzzle of attentional bias to pain: beyond attention." Pain.
- Goffaux, P., de Souza, J. B., Potvin, S. and Marchand, S. (2009). "Pain relief through expectation supersedes descending inhibitory deficits in fibromyalgia patients." Pain **145**(1-2): 18-23.

- Goffaux, P., Redmond, W. J., Rainville, P. and Marchand, S. (2007). "Descending analgesia - When the spine echoes what the brain expects." Pain **130**(1-2): 137-143.
- Goodin, B. R., McGuire, L., Allshouse, M., Stapleton, L., Haythornthwaite, J. A., Burns, N., Mayes, L. A. and Edwards, R. R. (2009). "Associations between catastrophizing and endogenous pain-inhibitory processes: sex differences." J Pain **10**(2): 180-190.
- Goubert, D., Danneels, L., Cagnie, B., Van Oosterwijck, J., Kolba, K., Noyez, H. and Meeus, M. (2015). "Effect of Pain Induction or Pain Reduction on Conditioned Pain Modulation in Adults: A Systematic Review." Pain Pract **15**(8): 765-777.
- Granovsky, Y. (2013). "Conditioned pain modulation: a predictor for development and treatment of neuropathic pain." Curr Pain Headache Rep **17**(9): 361.
- Greenspan, J. D., Lee, R. R. and Lenz, F. A. (1999). "Pain sensitivity alterations as a function of lesion location in the parasyylvian cortex." Pain **81**(3): 273-282.
- Hadjistavropoulos, H. D., Hadjistavropoulos, T. and Quine, A. (2000). "Health anxiety moderates the effects of distraction versus attention to pain." Behav Res Ther **38**(5): 425-438.
- Haggman, S. P., Sharpe, L. A., Nicholas, M. K. and Refshauge, K. M. (2010). "Attentional biases toward sensory pain words in acute and chronic pain patients." J Pain **11**(11): 1136-1145.
- Heymen, S., Maixner, W., Whitehead, W. E., Klatzkin, R. R., Mechlin, B. and Light, K. C. (2010). "Central processing of noxious somatic stimuli in patients with irritable bowel syndrome compared with healthy controls." Clin J Pain **26**(2): 104-109.
- Hosobuchi, Y. (1980). "The current status of analgesic brain stimulation." Acta Neurochir Suppl (Wien) **30**: 219-227.

- Hoy, D., Brooks, P., Blyth, F. and Buchbinder, R. (2010). "The Epidemiology of low back pain." Best Pract Res Clin Rheumatol **24**(6): 769-781.
- Itz, C., Huygen, F. and Kleef, M. V. (2016). "A proposal for the organization of the referral of patients with chronic non-specific low back pain." Curr Med Res Opin **32**(11): 1903-1909.
- Jens-Max Hopf, C. N. B., Schoenfeld, M. A., Mangun, G. R., and Heinze, H.-J. (2012). Attentional Selection for Locations, Features, and Objects in Vision. The Neuroscience of Attention- Attentional Control and Selection. New York, Oxford: 3-29.
- Johannesson, U., de Boussard, C. N., Brodda Jansen, G. and Bohm-Starke, N. (2007). "Evidence of diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) elicited by cold noxious stimulation in patients with provoked vestibulodynia." Pain **130**(1-2): 31-39.
- Jones, A. K., Kulkarni, B. and Derbyshire, S. W. (2003). "Pain mechanisms and their disorders." Br Med Bull **65**: 83-93.
- Julien, N., Goffaux, P., Arsenault, P. and Marchand, S. (2005). "Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition." Pain **114**(1-2): 295-302.
- Julien, N. and Marchand, S. (2006). "Endogenous pain inhibitory systems activated by spatial summation are opioid-mediated." Neurosci Lett **401**(3): 256-260.
- Kakigi, R. (1994). "Diffuse noxious inhibitory control. Reappraisal by pain-related somatosensory evoked potentials following CO2 laser stimulation." J.Neurol.Sci. **125**(2): 198-205.

- Kenshalo, D. R., Jr., Chudler, E. H., Anton, F. and Dubner, R. (1988). "SI nociceptive neurons participate in the encoding process by which monkeys perceive the intensity of noxious thermal stimulation." Brain Res **454**(1-2): 378-382.
- Kenshalo, D. R., Jr. and Isensee, O. (1983). "Responses of primate SI cortical neurons to noxious stimuli." J Neurophysiol **50**(6): 1479-1496.
- Keogh, E., Cavill, R., Moore, D. J. and Eccleston, C. (2014). "The effects of menstrual-related pain on attentional interference." Pain **155**(4): 821-827.
- Keogh, E., Hatton, K. and Ellery, D. (2000). "Avoidance versus focused attention and the perception of pain: differential effects for men and women." Pain **85**(1-2): 225-230.
- King, C. D., Goodin, B., Kindler, L. L., Caudle, R. M., Edwards, R. R., Gravenstein, N., Riley, J. L. 3rd and Fillingim, R. B. (2013). "Reduction of conditioned pain modulation in humans by naltrexone: an exploratory study of the effects of pain catastrophizing." J Behav Med **36**(3): 315-327.
- King, C. D., Wong, F., Currie, T., Mauderli, A. P., Fillingim, R. B. and Riley, J. L. 3rd (2009). "Deficiency in endogenous modulation of prolonged heat pain in patients with Irritable Bowel Syndrome and Temporomandibular Disorder." Pain **143**(3): 172-178.
- Koerber, A. J. T. a. H. R. (2006). "Neuroanatomical substrates of nociception " McMahon, Wall and Melkack, Textbook of Pain 5th edition.
- Koes, B. W., van Tulder, M., Lin, C. W., Macedo, L. G., McAuley, J. and Maher, C. (2010). "An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care." Eur Spine J **19**(12): 2075-2094.

- Koppert, W., Filitz, J., Troster, A., Ihmsen, H., Angst, M., Flor, H., Schuttler, J. and Schmelz, M. (2005). "Activation of naloxone-sensitive and -insensitive inhibitory systems in a human pain model." J Pain **6**(11): 757-764.
- Kosek, E., Ekholm, J. and Hansson, P. (1996). "Sensory dysfunction in fibromyalgia patients with implications for pathogenic mechanisms." Pain **68**(2-3): 375-383.
- Kosek, E. and Hansson, P. (1997). "Modulatory influence on somatosensory perception from vibration and heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS) in fibromyalgia patients and healthy subjects." Pain **70**(1): 41-51.
- Kosek, E. and Ordeberg, G. (2000). "Lack of pressure pain modulation by heterotopic noxious conditioning stimulation in patients with painful osteoarthritis before, but not following, surgical pain relief." Pain **88**(1): 69-78.
- Krismer, M., van Tulder, M., Low Back Pain Group of the B. and Joint Health Strategies for Europe (2007). "Strategies for prevention and management of musculoskeletal conditions. Low back pain (non-specific)." Best Pract Res Clin Rheumatol **21**(1): 77-91.
- Lamm, C., Decety, J. and Singer, T. (2011). "Meta-analytic evidence for common and distinct neural networks associated with directly experienced pain and empathy for pain." Neuroimage **54**(3): 2492-2502.
- Landau, R., Kraft, J. C., Flint, L. Y., Carvalho, B., Richebe, P., Cardoso, M., Lavand'homme, P., Granot, M., Yarnitsky, D. and Cahana, A. (2010). "An experimental paradigm for the prediction of Post-Operative Pain (PPOP)." J Vis Exp(35).
- Lautenbacher, S., Prager, M. and Rollman, G. B. (2007). "Pain additivity, diffuse noxious inhibitory controls, and attention: a functional measurement analysis." Somatosens Mot Res **24**(4): 189-201.

- Lautenbacher, S. and Rollman, G. B. (1997). "Possible deficiencies of pain modulation in fibromyalgia." Clin J Pain **13**(3): 189-196.
- Le Bars, D. (2002). "The whole body receptive field of dorsal horn multireceptive neurones." Brain Res Brain Res Rev **40**(1-3): 29-44.
- Le Bars, D., Chitour, D., Kraus, E., Clot, A. M., Dickenson, A. H. and Besson, J. M. (1981). "The effect of systemic morphine upon diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in the rat: evidence for a lifting of certain descending inhibitory controls of dorsal horn convergent neurones." Brain Res **215**(1-2): 257-274.
- Le Bars, D., Dickenson, A. H. and Besson, J. M. (1979). "Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). II. Lack of effect on non-convergent neurones, supraspinal involvement and theoretical implications." Pain **6**(3): 305-327.
- Le Bars, D., Villanueva, L., Bouhassira, D. and Willer, J. C. (1992a). "Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in animals and in man." Patol Fiziol Eksp Ter (4): 55-65.
- Le Bars, D., Willer, J. C. and De Broucker, T. (1992b). "Morphine blocks descending pain inhibitory controls in humans." Pain **48**(1): 13-20.
- Leffler, A. S., Hansson, P. and Kosek, E. (2002a). "Somatosensory perception in a remote pain-free area and function of diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in patients suffering from long-term trapezius myalgia." Eur J Pain **6**(2): 149-159.
- Leffler, A. S., Kosek, E., Lerndal, T., Nordmark, B. and Hansson, P. (2002b). "Somatosensory perception and function of diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in patients suffering from rheumatoid arthritis." Eur J Pain **6**(2): 161-176.
- Levine, J. D., Gordon, N. C., Smith, R. and Fields, H. L. (1982). "Post-operative pain: effect of extent of injury and attention." Brain Res **234**(2): 500-504.

- Lewis, G. N., Rice, D. A. and McNair, P. J. (2012). "Conditioned pain modulation in populations with chronic pain: a systematic review and meta-analysis." J Pain **13**(10): 936-944.
- Lima, D. (1990). "A spinomedullary projection terminating in the dorsal reticular nucleus of the rat." Neuroscience **34**(3): 577-589.
- Linton, S. J. and Shaw, W. S. (2011). "Impact of psychological factors in the experience of pain." Phys Ther **91**(5): 700-711.
- Lorenz, J., Cross, D. J., Minoshima, S., Morrow, T. J., Paulson, P. E. and Casey, K. L. (2002). "A unique representation of heat allodynia in the human brain." Neuron **35**(2): 383-393.
- Lorenz, J., Minoshima, S. and Casey, K. L. (2003). "Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation." Brain **126**(Pt 5): 1079-1091.
- Maixner, W., Fillingim, R., Booker, D. and Sigurdsson, A. (1995). "Sensitivity of patients with painful temporomandibular disorders to experimentally evoked pain." Pain **63**(3): 341-351.
- Manchikanti, L., Singh, V., Datta, S., Cohen, S. P., Hirsch, J. A. and American Society of Interventional Pain, P. (2009). "Comprehensive review of epidemiology, scope, and impact of spinal pain." Pain Physician **12**(4): E35-70.
- Mansell, G., Hill, J. C., Main, C., Von Korff, M. and van der Windt, D. (2016). "Mediators of Treatment Effect in the Back In Action Trial: Using Latent Growth Modelling to Take Change Over Time into Account." Clin J Pain.

- Mansour, A. R., Baliki, M. N., Huang, L., Torbey, S., Herrmann, K. M., Schnitzer, T. J. and Apkarian, A. V. (2013). "Brain white matter structural properties predict transition to chronic pain." Pain **154**(10): 2160-2168.
- Martini, C., van Velzen, M., Drewes, A., Aarts, L., Dahan, A. and Niesters, M. (2015). "A Randomized Controlled Trial on the Effect of Tapentadol and Morphine on Conditioned Pain Modulation in Healthy Volunteers." PLoS One **10**(6): e0128997.
- Mayer, D. J. (1984). "Analgesia produced by electrical stimulation of the brain." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **8**(4-6): 557-564.
- Mayer, J. M., Haldeman, S., Tricco, A. C. and Dagenais, S. (2010). "Management of chronic low back pain in active individuals." Curr Sports Med Rep **9**(1): 60-66.
- McMahon, S. B. and Wall, P. D. (1985). "Electrophysiological mapping of brainstem projections of spinal cord lamina I cells in the rat." Brain Res **333**(1): 19-26.
- Meeus, M., Ickmans, K., Struyf, F., Hermans, L., Van Noesel, K., Oderkerk, J., Declerck, L. S., Moorkens, G., Hans, G., Grosemans, S. and Nijs, J. (2013). "Does acetaminophen activate endogenous pain inhibition in chronic fatigue syndrome/fibromyalgia and rheumatoid arthritis? A double-blind randomized controlled cross-over trial." Pain Physician **16**(2): E61-70.
- Meyer, R. A., Ringkamp, M., Campbell, J. N. and Raja, S. N. (2006). "Peripheral mechanisms of cutaneous nociception." **Wall and Melkack Textbook of Pain 5ht edition**: 22-53.
- Millan, M. J. (1999). "The induction of pain: an integrative review." Prog Neurobiol **57**(1): 1-164.
- Millan, M. J. (2002). "Descending control of pain." Prog Neurobiol **66**(6): 355-474.

- Miron, D., Duncan, G. H. and Bushnell, M. C. (1989). "Effects of attention on the intensity and unpleasantness of thermal pain." Pain **39**(3): 345-352.
- Mlekusch, S., Neziri, A. Y., Limacher, A., Juni, P., Arendt-Nielsen, L. and Curatolo, M. (2016). "Conditioned Pain Modulation in Patients With Acute and Chronic Low Back Pain." Clin J Pain **32**(2): 116-121.
- Moont, R., Crispel, Y., Lev, R., Pud, D. and Yarnitsky, D. (2012). "Temporal changes in cortical activation during distraction from pain: a comparative LORETA study with conditioned pain modulation." Brain Res **1435**: 105-117.
- Moont, R., Pud, D., Sprecher, E., Sharvit, G. and Yarnitsky, D. (2010). "'Pain inhibits pain' mechanisms: Is pain modulation simply due to distraction?" Pain **150**(1): 113-120.
- Morone, N. E., Greco, C. M., Moore, C. G., Rollman, B. L., Lane, B., Morrow, L. A., Glynn, N. W. and Weiner, D. K. (2016). "A Mind-Body Program for Older Adults With Chronic Low Back Pain: A Randomized Clinical Trial." JAMA Intern Med **176**(3): 329-337.
- Moulin, D. E., Clark, A. J., Speechley, M. and Morley-Forster, P. K. (2002). "Chronic pain in Canada--prevalence, treatment, impact and the role of opioid analgesia." Pain Res Manag **7**(4): 179-184.
- Mylius, V., Engau, I., Teepker, M., Stiasny-Kolster, K., Schepelmann, K., Oertel, W. H., Lautenbacher, S. and Moller, J. C. (2009). "Pain sensitivity and descending inhibition of pain in Parkinson's disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry **80**(1): 24-28.
- Nahman-Averbuch, H., Yarnitsky, D., Granovsky, Y., Sprecher, E., Steiner, M., Tzuk-Shina, T. and Pud, D. (2011). "Pronociceptive pain modulation in patients with painful chemotherapy-induced polyneuropathy." J Pain Symptom Manage **42**(2): 229-238.

- Ness, T. J., Lloyd, L. K. and Fillingim, R. B. (2014). "An endogenous pain control system is altered in subjects with interstitial cystitis." J Urol **191**(2): 364-370.
- Ng, T. S., Pedler, A., Vicenzino, B. and Sterling, M. (2014). "Less efficacious conditioned pain modulation and sensory hypersensitivity in chronic whiplash-associated disorders in Singapore." Clin J Pain **30**(5): 436-442.
- Niesters, M., Proto, P. L., Aarts, L., Sarton, E. Y., Drewes, A. M. and Dahan, A. (2014). "Tapentadol potentiates descending pain inhibition in chronic pain patients with diabetic polyneuropathy." Br J Anaesth **113**(1): 148-156.
- Nir, R. R., Yarnitsky, D., Honigman, L. and Granot, M. (2012). "Cognitive manipulation targeted at decreasing the conditioning pain perception reduces the efficacy of conditioned pain modulation." Pain **153**(1): 170-176.
- Norman, D. A. e. S., T (1986). Attention to action: Willed and automatic control of behaviour Consciousness and self-regulation: Advances in research and theory. G. E. S. e. D. S. R.J. Davidson. London, Plenum Press. **4**: 1-18.
- Normand, E., Potvin, S., Gaumond, I., Cloutier, G., Corbin, J. F. and Marchand, S. (2011). "Pain inhibition is deficient in chronic widespread pain but normal in major depressive disorder." J Clin Psychiatry **72**(2): 219-224.
- O'Neill, S., Manniche, C., Graven-Nielsen, T. and Arendt-Nielsen, L. (2014). "Association between a composite score of pain sensitivity and clinical parameters in low-back pain." Clin J Pain **30**(10): 831-838.
- Olesen, S. S., Brock, C., Krarup, A. L., Funch-Jensen, P., Arendt-Nielsen, L., Wilder-Smith, O. H. and Drewes, A. M. (2010). "Descending inhibitory pain modulation is impaired in patients with chronic pancreatitis." Clin Gastroenterol Hepatol **8**(8): 724-730.

- Olesen, S. S., Graversen, C., Bouwense, S. A., van Goor, H., Wilder-Smith, O. H. and Drewes, A. M. (2013). "Quantitative sensory testing predicts pregabalin efficacy in painful chronic pancreatitis." PLoS One **8**(3): e57963.
- Ostrowsky, K., Magnin, M., Ryvlin, P., Isnard, J., Guenot, M. and Mauguiere, F. (2002). "Representation of pain and somatic sensation in the human insula: a study of responses to direct electrical cortical stimulation." Cereb Cortex **12**(4): 376-385.
- Owens, M. A., Bulls, H. W., Trost, Z., Terry, S. C., Gossett, E. W., Wesson-Sides, K. M. and Goodin, B. R. (2015). "An Examination of Pain Catastrophizing and Endogenous Pain Modulatory Processes in Adults with Chronic Low Back Pain." Pain Med.
- Pearce, J. and Morley, S. (1989). "An experimental investigation of the construct validity of the McGill Pain Questionnaire." Pain **39**(1): 115-121.
- Peters, M. L., Schmidt, A. J., Van den Hout, M. A., Koopmans, R. and Sluijter, M. E. (1992). "Chronic back pain, acute postoperative pain and the activation of diffuse noxious inhibitory controls (DNIC)." Pain **50**(2): 177-187.
- Petrovic, P., Kalso, E., Petersson, K. M. and Ingvar, M. (2002). "Placebo and opioid analgesia-- imaging a shared neuronal network." Science **295**(5560): 1737-1740.
- Petrovic, P., Petersson, K. M., Ghatan, P. H., Stone-Elander, S. and Ingvar, M. (2000). "Pain-related cerebral activation is altered by a distracting cognitive task." Pain **85**(1-2): 19-30.
- Peyron, R., Garcia-Larrea, L., Gregoire, M. C., Costes, N., Convers, P., Lavenne, F., Mauguiere, F., Michel, D. and Laurent, B. (1999). "Haemodynamic brain responses to acute pain in humans: sensory and attentional networks." Brain **122** (Pt 9): 1765-1780.

- Peyron, R., Laurent, B. and Garcia-Larrea, L. (2000). "Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000)." Neurophysiol Clin **30**(5): 263-288.
- Piche, M., Arsenault, M., Poitras, P., Rainville, P. and Bouin, M. (2010). "Widespread hypersensitivity is related to altered pain inhibition processes in irritable bowel syndrome." Pain **148**(1): 49-58.
- Piche, M., Arsenault, M. and Rainville, P. (2009). "Cerebral and cerebrospinal processes underlying counterirritation analgesia." J Neurosci **29**(45): 14236-14246.
- Piche, M., Bouin, M., Arsenault, M., Poitras, P. and Rainville, P. (2011). "Decreased pain inhibition in irritable bowel syndrome depends on altered descending modulation and higher-order brain processes." Neuroscience **195**: 166-175.
- Piche, M., Chen, J. I., Roy, M., Poitras, P., Bouin, M. and Rainville, P. (2013). "Thicker posterior insula is associated with disease duration in women with irritable bowel syndrome (IBS) whereas thicker orbitofrontal cortex predicts reduced pain inhibition in both IBS patients and controls." J Pain **14**(10): 1217-1226.
- Pielsticker, A., Haag, G., Zaudig, M. and Lautenbacher, S. (2005). "Impairment of pain inhibition in chronic tension-type headache." Pain **118**(1-2): 215-223.
- Pincus, T. and Morley, S. (2001). "Cognitive-processing bias in chronic pain: a review and integration." Psychol Bull **127**(5): 599-617.
- Ploner, M., Freund, H. J. and Schnitzler, A. (1999). "Pain affect without pain sensation in a patient with a postcentral lesion." Pain **81**(1-2): 211-214.
- Ploner, M., Gross, J., Timmermann, L. and Schnitzler, A. (2002). "Cortical representation of first and second pain sensation in humans." Proc Natl Acad Sci U S A **99**(19): 12444-12448.

- Posner, M. I. (2012). "Attentional networks and consciousness". Front Psychol **3**(64).
- Quevedo, A. S. and Coghill, R. C. (2007). "Attentional modulation of spatial integration of pain: evidence for dynamic spatial tuning." J Neurosci **27**(43): 11635-11640.
- Rabey, M., Poon, C., Wray, J., Thamajaree, C., East, R. and Slater, H. (2015). "Pro-nociceptive and anti-nociceptive effects of a conditioned pain modulation protocol in participants with chronic low back pain and healthy control subjects." Man Ther **20**(6): 763-768.
- Rainville, P. (1998). Représentation corticale de la dimension affective de la douleur révélée par l'hypnose Thèse (Ph D), Université de Montréal.
- Rainville, P., Duncan, G. H., Price, D. D., Carrier, B. and Bushnell, M. C. (1997). "Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex." Science **277**(5328): 968-971.
- Ram, K. C., Eisenberg, E., Haddad, M. and Pud, D. (2008). "Oral opioid use alters DNIC but not cold pain perception in patients with chronic pain - new perspective of opioid-induced hyperalgesia." Pain **139**(2): 431-438.
- Ramond, A., Bouton, C., Richard, I., Roquelaure, Y., Baufreton, C., Legrand, E. and Huez, J. F. (2011). "Psychosocial risk factors for chronic low back pain in primary care--a systematic review." Fam Pract **28**(1): 12-21.
- Reynolds, D. V. (1969). "Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation." Science **164**(3878): 444-445.
- Risa Sawaki, S. J. L. (2014). How the Brain Prevents and Terminates Shifts of Attention-Signals of the Mind. Cognitive Electrophysiology of Attention. G. R. Mangun. San Diego, Elsevier: 16-29.

- Rode, S., Salkovskis, P. M. and Jack, T. (2001). "An experimental study of attention, labelling and memory in people suffering from chronic pain." Pain **94**(2): 193-203.
- Roelofs, J., Peters, M. L., Fassaert, T. and Vlaeyen, J. W. (2005). "The role of fear of movement and injury in selective attentional processing in patients with chronic low back pain: a dot-probe evaluation." J Pain **6**(5): 294-300.
- Roelofs, J., Peters, M. L., Zeegers, M. P. and Vlaeyen, J. W. (2002). "The modified Stroop paradigm as a measure of selective attention towards pain-related stimuli among chronic pain patients: a meta-analysis." Eur J Pain **6**(4): 273-281.
- Ruscheweyh, R., Kreusch, A., Albers, C., Sommer, J. and Marziniak, M. (2011). "The effect of distraction strategies on pain perception and the nociceptive flexor reflex (RIII reflex)." Pain **152**(11): 2662-2671.
- Sandrini, G., Rossi, P., Milanov, I., Serrao, M., Cecchini, A. P. and Nappi, G. (2006). "Abnormal modulatory influence of diffuse noxious inhibitory controls in migraine and chronic tension-type headache patients." Cephalalgia **26**(7): 782-789.
- Sandrini, G., Serrao, M., Rossi, P., Romaniello, A., Cruccu, G. and Willer, J. C. (2005). "The lower limb flexion reflex in humans." Prog Neurobiol **77**(6): 353-395.
- Schoth, D. E., Nunes, V. D. and Liossi, C. (2012). "Attentional bias towards pain-related information in chronic pain; a meta-analysis of visual-probe investigations." Clin Psychol Rev **32**(1): 13-25.
- Seifert, F., Kiefer, G., DeCol, R., Schmelz, M. and Maihofner, C. (2009). "Differential endogenous pain modulation in complex-regional pain syndrome." Brain **132**(Pt 3): 788-800.

- Seminowicz, D. A. and Davis, K. D. (2007a). "A re-examination of pain-cognition interactions: implications for neuroimaging." Pain **130**(1-2): 8-13.
- Seminowicz, D. A. and Davis, K. D. (2007b). "Interactions of pain intensity and cognitive load: the brain stays on task." Cereb Cortex **17**(6): 1412-1422.
- Serrao, M., Rossi, P., Sandrini, G., Parisi, L., Amabile, G. A., Nappi, G. and Pierelli, F. (2004). "Effects of diffuse noxious inhibitory controls on temporal summation of the RIII reflex in humans." Pain **112**(3): 353-360.
- Sherrington, C. S. (1910). "Flexion-reflex of the limb, crossed extension-reflex, and reflex stepping and standing." J Physiol **40**(1-2): 28-121.
- Singer, T., Critchley, H. D. and Preuschoff, K. (2009). "A common role of insula in feelings, empathy and uncertainty." Trends Cogn Sci **13**(8): 334-340.
- Snider, B. S., Asmundson, G. J. and Wiese, K. C. (2000). "Automatic and strategic processing of threat cues in patients with chronic pain: a modified stroop evaluation." Clin J Pain **16**(2): 144-154.
- Sprenger, C., Bingel, U. and Buchel, C. (2011). "Treating pain with pain: supraspinal mechanisms of endogenous analgesia elicited by heterotopic noxious conditioning stimulation." Pain **152**(2): 428-439.
- Staud, R. (2009). "Abnormal pain modulation in patients with spatially distributed chronic pain: fibromyalgia." Rheum Dis Clin North Am **35**(2): 263-274.
- Staud, R., Robinson, M. E. and Price, D. D. (2007). "Temporal summation of second pain and its maintenance are useful for characterizing widespread central sensitization of fibromyalgia patients." J Pain **8**(11): 893-901.

- Staud, R., Robinson, M. E., Vierck, C. J., Jr. and Price, D. D. (2003). "Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) attenuate temporal summation of second pain in normal males but not in normal females or fibromyalgia patients." Pain **101**(1-2): 167-174.
- Sugimine, S., Saito, S., Araki, T., Yamamoto, K. and Obata, H. (2017). "Endogenous analgesic effect of pregabalin: A double-blind and randomized controlled trial." Eur J Pain.
- Talbot, J. D., Duncan, G. H., Bushnell, M. C. and Boyer, M. (1987). "Diffuse noxious inhibitory controls (DNICs): psychophysical evidence in man for intersegmental suppression of noxious heat perception by cold pressor pain." Pain **30**(2): 221-232.
- Task Force on Taxonomy of the International Association for the Study of Pain. (1986). "Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy." Pain Suppl **3**: S1-226.
- Tavares, I. and Lima, D. (1994). "Descending projections from the caudal medulla oblongata to the superficial or deep dorsal horn of the rat spinal cord." Exp Brain Res **99**(3): 455-463.
- Terkelsen, A. J., Andersen, O. K., Molgaard, H., Hansen, J. and Jensen, T. S. (2004). "Mental stress inhibits pain perception and heart rate variability but not a nociceptive withdrawal reflex." Acta Physiol Scand **180**(4): 405-414.
- Tolle, T. R., Kaufmann, T., Siessmeier, T., Lautenbacher, S., Berthele, A., Munz, F., Zieglgansberger, W., Willoch, F., Schwaiger, M., Conrad, B. and Bartenstein, P. (1999). "Region-specific encoding of sensory and affective components of pain in the human brain: a positron emission tomography correlation analysis." Ann Neurol **45**(1): 40-47.

- Tracey, I. (2008). "Imaging pain." Br J Anaesth **101**(1): 32-39.
- Tracey, I. and Mantyh, P. W. (2007). "The cerebral signature for pain perception and its modulation." Neuron **55**(3): 377-391.
- Tracey, I., Ploghaus, A., Gati, J. S., Clare, S., Smith, S., Menon, R. S. and Matthews, P. M. (2002). "Imaging attentional modulation of pain in the periaqueductal gray in humans." J Neurosci **22**(7): 2748-2752.
- Turner, J. A., Anderson, M. L., Balderson, B. H., Cook, A. J., Sherman, K. J. and Cherkin, D. C. (2016). "Mindfulness-based stress reduction and cognitive-behavioral therapy for chronic low back pain: similar effects on mindfulness, catastrophizing, self-efficacy, and acceptance in a randomized controlled trial." Pain.
- Valet, M., Sprenger, T., Boecker, H., Wiloach, F., Rummeny, E., Conrad, B., Erhard, P. and Tolle, T. R. (2004). "Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain--an fMRI analysis." Pain **109**(3): 399-408.
- Van Damme, S., Crombez, G. and Lorenz, J. (2007). "Pain draws visual attention to its location: experimental evidence for a threat-related bias." J Pain **8**(12): 976-982.
- van Wijk, G. and Veldhuijzen, D. S. (2010). "Perspective on diffuse noxious inhibitory controls as a model of endogenous pain modulation in clinical pain syndromes." J Pain **11**(5): 408-419.
- Viane, I., Crombez, G., Eccleston, C., Devulder, J. and De Corte, W. (2004). "Acceptance of the unpleasant reality of chronic pain: effects upon attention to pain and engagement with daily activities." Pain **112**(3): 282-288.
- Vierck, C. J., Jr. (2006). "Mechanisms underlying development of spatially distributed chronic pain (fibromyalgia)." Pain **124**(3): 242-263.

- Villanueva, L., Bouhassira, D. and Le Bars, D. (1996). "The medullary subnucleus reticularis dorsalis (SRD) as a key link in both the transmission and modulation of pain signals." Pain **67**(2-3): 231-240.
- Villanueva, L. and Le Bars, D. (1995). "The activation of bulbo-spinal controls by peripheral nociceptive inputs: diffuse noxious inhibitory controls." Biol Res **28**(1): 113-125.
- Villemure, C. and Bushnell, M. C. (2002). "Cognitive modulation of pain: how do attention and emotion influence pain processing?" Pain **95**(3): 195-199.
- Vlaeyen, J. W. and Linton, S. J. (2000). "Fear-avoidance and its consequences in chronic musculoskeletal pain: a state of the art." Pain **85**(3): 317-332.
- Wang, G. Q., Cen, C., Li, C., Cao, S., Wang, N., Zhou, Z., Liu, X. M., Xu, Y., Tian, N. X., Zhang, Y., Wang, J., Wang, L. P. and Wang, Y. (2015). "Deactivation of excitatory neurons in the prelimbic cortex via Cdk5 promotes pain sensation and anxiety." Nat Commun **6**: 7660.
- Weeks, S. R., Anderson-Barnes, V. C. and Tsao, J. W. (2010). "Phantom limb pain: theories and therapies." Neurologist **16**(5): 277-286.
- Wiech, K., Ploner, M. and Tracey, I. (2008). "Neurocognitive aspects of pain perception." Trends Cogn Sci **12**(8): 306-313.
- Wiech, K., Seymour, B., Kalisch, R., Stephan, K. E., Koltzenburg, M., Driver, J. and Dolan, R. J. (2005). "Modulation of pain processing in hyperalgesia by cognitive demand." Neuroimage **27**(1): 59-69.

- Wilder-Smith, C. H., Schindler, D., Lovblad, K., Redmond, S. M. and Nirkko, A. (2004). "Brain functional magnetic resonance imaging of rectal pain and activation of endogenous inhibitory mechanisms in irritable bowel syndrome patient subgroups and healthy controls." Gut **53**(11): 1595-1601.
- Wilder-Smith, O. H., Schreyer, T., Scheffer, G. J. and Arendt-Nielsen, L. (2010). "Patients with chronic pain after abdominal surgery show less preoperative endogenous pain inhibition and more postoperative hyperalgesia: a pilot study." J Pain Palliat Care Pharmacother **24**(2): 119-128.
- Willer, J. C. (1977). "Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man." Pain **3**(1): 69-80.
- Willer, J. C., Bouhassira, D. and Le Bars, D. (1999). "[Neurophysiological bases of the counterirritation phenomenon: diffuse control inhibitors induced by nociceptive stimulation]." Neurophysiol Clin **29**(5): 379-400.
- Willer, J. C., Boureau, F. and Albe-Fessard, D. (1979). "Supraspinal influences on nociceptive flexion reflex and pain sensation in man." Brain Res **179**(1): 61-68.
- Willer, J. C., De Broucker, T. and Le Bars, D. (1989). "Encoding of nociceptive thermal stimuli by diffuse noxious inhibitory controls in humans." J Neurophysiol **62**(5): 1028-1038.
- Willer, J. C., Le Bars, D. and De Broucker, T. (1990). "Diffuse noxious inhibitory controls in man: involvement of an opioidergic link." Eur J Pharmacol **182**(2): 347-355.
- Willis, W. D. and Coggeshall, R. E. (2004). Sensory mechanisms of the spinal cord. New York, Kluwer Academic/Plenum Publishers.

- Yarnitsky, D. (2015). "Role of endogenous pain modulation in chronic pain mechanisms and treatment." Pain **156 Suppl 1**: S24-31.
- Yarnitsky, D., Crispel, Y., Eisenberg, E., Granovsky, Y., Ben-Nun, A., Sprecher, E., Best, L. A. and Granot, M. (2008). "Prediction of chronic post-operative pain: pre-operative DNIC testing identifies patients at risk." Pain **138**(1): 22-28.
- Yarnitsky, D., Granot, M., Nahman-Averbuch, H., Khamaisi, M. and Granovsky, Y. (2012). "Conditioned pain modulation predicts duloxetine efficacy in painful diabetic neuropathy." Pain **153**(6): 1193-1198.
- Zhuo, M., Wu, G. and Wu, L. J. (2011). "Neuronal and microglial mechanisms of neuropathic pain." Mol Brain **4**: 31.
- Zubieta, J. K., Smith, Y. R., Bueller, J. A., Xu, Y., Kilbourn, M. R., Jewett, D. M., Meyer, C. R., Koeppe, R. A. and Stohler, C. S. (2001). "Regional mu opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain." Science **293**(5528): 311-315.

Annexe - Curriculum vitae

Alexandra Ladouceur



Formation académique

- **Programme de résidence en médecine interne** depuis 2016
Obtention prévue en 2019
Université de Montréal, Montréal
- **Doctorat de 1^{er} cycle en médecine, programme M.D.-Ph.D.** 2012-2016
Université de Montréal, Montréal
- **Doctorat en sciences biomédicales (Ph.D.)** depuis 2012
Université de Montréal/Université du Québec à Trois-Rivières (UQTR)
Titre de la thèse: Modulation de la douleur par la contrestimulation nociceptive et l'attention sélective chez des patients atteints de lombalgie chronique non spécifique.
Directeurs: Dr Mathieu Piché, D.C., Ph.D. et Dr Pierre Rainville, Ph.D.
- **Doctorat de 1^{er} cycle en chiropratique (D.C.)** 2005-2010
Université du Québec à Trois-Rivières (UQTR), Trois-Rivières

Bourses et distinctions

- **Bourse de recherche M.D.-Ph.D. (132 000 \$)** 2013-2019
Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC)
Attribuée au candidat ayant le meilleur dossier scolaire et en recherche
- **Bourse de recherche au doctorat (30 000 \$)** 2010-2013
Fondation de recherche chiropratique du Québec
Attribuée pour la qualité du dossier scolaire et en recherche
- **Bourse de stage d'été M.D.-Ph.D. (5991 \$)** été 2013
COPSE, Université de Montréal et Fonds de recherche du Québec – Santé (FRQS)
Attribuée pour la qualité du dossier scolaire et en recherche

- **Bourse d'études doctorales (7500 \$)**

Groupe de recherche sur les affections neuro-musculo-squelettiques (GRAN), UQTR

Attribuée au candidat ayant le meilleur dossier scolaire et en recherche

2010-2011
- **Prix d'excellence au concours d'affiches du CERNEC (250\$)**

Remis par l'UQTR pour la meilleure présentation par affiche

22^e édition des journées scientifiques du CERNEC, Saint-Sauveur

mars 2014
- **Prix de la doyenne - sciences de la santé (1000 \$)**

Remis pour la meilleure présentation par affiche en sciences de la santé

19^e édition du concours d'affiches scientifiques, UQTR

mars 2012

Publications

- **Ladouceur A.**, Dubois J-D., Lehmann A., Descarreaux M., Rainville P. et Piché M.

Pain inhibition by counterstimulation and selective attention in patients with chronic non specific low back pain. Accepté avec révisions mineures dans le journal *Neuroscience*
- Arseneault M., **Ladouceur A.**, Lehmann A., Rainville P. et Piché M.

Pain modulation induced by respiration : Phase and frequency effects.

Neuroscience **252**, 501-11 (2013) (PMID : 23906637)
- **Ladouceur A.**, Tessier J., Provencher B., Rainville P., et Piché M.

Top-down attentional modulation of analgesia induced by heterotopic noxious stimulation.

Pain **153**, 1755-62 (2012) (PMID : 22717100)

Présentations orales

- **Ladouceur A.**, Rainville P. et Piché M. (2014)

Cerebral processes related to analgesia induced by distraction and heterotopic noxious counterstimulation. Canadian National Medical Research Student Symposium, 10-12 juin 2014, Winnipeg
- Côté G., Dubois J-D., **Ladouceur A.** et Descarreaux M. (2013)

Implementation of evidence-based guidelines in a university outpatient.

Association of Chiropractic Colleges Educational Conference XX, 14-16 mars 2013, Washington

Présentations par affiche

- **Ladouceur A.**, Dubois J-D., Lehmann A., Descarreaux M., Rainville P. et Piché M. (2016)
Processes underlying pain inhibition by heterotopic noxious counterstimulation and selective attention are unaltered in patients with chronic non-specific low back pain.
The 46th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, 12-16 novembre 2016, San Diego
- **Ladouceur A.**, Dubois J-D., Lehmann A., Descarreaux M., Rainville P. et Piché M. (2014)
Intégrité des mécanismes de modulation de la douleur chez des patients atteints de lombalgie chronique non spécifique.
22^e édition des journées scientifiques du CERNEC, 21-22 mars 2014, Saint-Sauveur
- **Ladouceur A.**, Rainville P. et Piché M. (2014)
Processus cérébraux impliqués dans l'analgésie induite par la distraction et par la contrestimulation nociceptive.
47^e congrès COPSE, Université de Montréal, 17 janvier 2014, Montréal
- Arseneault M., **Ladouceur A.**, Lehmann A., Rainville P. et Piché M. (2013)
Pain modulation induced by respiration : Phase and frequency effects.
The 43rd Annual Meeting of the Society for Neuroscience, 9-13 novembre 2013, San Diego
- Dubois J-D., **Ladouceur A.**, Piché M. et Descarreaux M. (2013)
Associations between neuromuscular adaptations, psychological factors, pain modulation processes and disability in patients with chronic low back pain.
The 8th Interdisciplinary World Congress on Low Back and Pelvic Pain, 27-31 octobre 2013, Dubaï
- **Ladouceur A.**, Tessier J., Provencher B., Rainville P. et Piché M. (2011)
Top-down attentional modulation of analgesia induced by heterotopic noxious counterstimulation depends on supraspinal processes.
The 41st Annual Meeting of the Society for Neuroscience, 12-16 novembre 2011, Washington

Expériences professionnelles

- **Résidente coordonnatrice, Hôpital Maisonneuve-Rosemont** 2017-2018
Responsabilités : assurer le lien entre la direction de l'enseignement et les résidents de l'hôpital, organiser les événements sociaux et de promotion de la recherche.
- **Chargée de cours, Neurophysiologie avancée (NRL-1004)** hiver 2012
Cours de 5^e année, Doctorat de 1^{er} cycle en chiropratique, UQTR
Responsabilités : gestion des conférenciers invités, préparation et correction des examens et des travaux.
- **Assistante d'enseignement, Anatomie radiologique (RAL-1001)** 2010-2012
Cours de 1^{re} année, Doctorat de 1^{er} cycle en chiropratique, UQTR
Responsabilités : enseigner et superviser les ateliers pratiques en radiologie, surveiller les examens.